

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

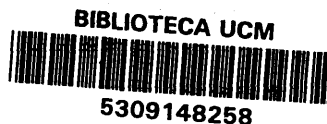
Miopatía asociada a disfunción tiroidea

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Ángel del Palacio Pérez-Medel

Madrid, 2015

R. 644.489



DE 616.44-06
PAL

TA 1571

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA

Profesor: Dr. Amador Schuller Pérez

MIOPATIA ASOCIADA A DISFUNCION TIROIDEA

X-53-183673-7

Trabajo para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía

Presenta:

D. Angel del Palacio Pérez-Medel



Madrid, 1978

A mi mujer e hijas

A nuestra familia

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis ha sido posible gracias a la colaboración y -
enseñanza de muchas personas, que en estos momentos queremos re--
cordar.

A los pacientes, motivo de nuestra labor clínica diaria,
por su continua colaboración y estímulo.

Al profesor Schüller, mi director de tesis, quien en todo
momento supo encontrar tiempo, tanto durante su estancia en la -
Ciudad Sanitaria 1ª de Octubre como en su cátedra del Hospital -
Clínico, para alentarnos y orientarnos con sencillez y cariño en
la elaboración de la presente tesis.

Al Servicio de Análisis Clínicos de la Ciudad Sanitaria -
1ª de Octubre, en la persona de su jefe el Dr. A. Martínez Fernan-
dez y sus colaboradores, por su colaboración.

Al Servicio de Medicina Nuclear de la Ciudad Sanitaria 1ª
de Octubre en la persona de su jefe el Dr. F. Arnaiz Bueno, y sus
colaboradores, por su colaboración.

Al Servicio de Neurología de la Ciudad Sanitaria 1ª de -
Octubre en la persona de su jefe el Dr. A. Portera Sánchez y sus
colaboradores, especialmente los Drs. J.L. Trueba Gutierrez, E.
Gutierrez Rivas y E. García Albea por sus enseñanzas en el campo
de la electrofisiología, sus críticas, sugerencias y su entusias-
mo.

Al Departamento de Anatomía Patológica de la Ciudad Sani-
taria 1ª de Octubre que dirige el Dr. F. Martínez Tello y a sus -
colaboradores, especialmente al Dr. J.R. Ricoy Campo por sus ense-
ñanzas en el campo de la neuropatología, porque supo hacernos sen-
cillo el aprendizaje de la histopatología, porque nos orientó, es-
timuló y criticó, y todo esto lo hizo siempre con agrado.

A todos los compañeros del Departamento de Medicina Inter-
na de la Ciudad Sanitaria 1ª de Octubre, por su ejemplar colabora-
ción y compañerismo.

I N D I C E

PRIMERA PARTE

	<u>Pág.</u>
I. JUSTIFICACION	3
II. INTRODUCCION HISTORICA	7
A - Miopatía Hipotiroidea	7
B - Miopatía Hipertiroidea	12
III. ESTADO ACTUAL DE LA MIOPATIA ASOCIADA A DISFUN CION TIROIDEA	17
1. Miopatía Hipotiroidea: Formas clínicas y cla sificación	17
1.a. Formas hipertróficas o de Kocher-Debre- -Semelaigne	17
1.b. Formas atróficas	18
1.c. Formas pseudomiotónicas	19
1.d. Formas mixtas o evolutivas	20
1.e. Hipotiroidismo y otras miopatías	22
2. Miopatía Hipertiroidea: Formas clínicas y cla sificación	23
2.a. Miopatía tirotóxica	26
2.b. Parálisis periódica tirotóxica	28
2.c. Miastenia y enfermedad de Graves	30
2.d. Oftalmoplegia exoftálmica	32

	<u>Pág.</u>
3. Enzimas musculares séricos	34
3.a. Creatinfosfovinasa en el hipo y en el hipertiroidismo	34
3.b. Otros enzimas musculares en estas afecciones	37
4. Estudios electromiográficos	44
4.a. En el Hipotiroidismo	47
4.b. En el Hipertiroidismo	51
5. Estudios Histopatológicos	54
5.a. En el Hipotiroidismo	54
5.b. En el Hipertiroidismo	64
IV. MIOPATIA TIROIDEA EXPERIMENTAL	69
A - Hipotiroidea	69
B - Hipertiroidea	71
V. PATOGENIA DE LA MIOPATIA TIROIDEA	77
A - Miopatía Hipotiroidea	77
B - Miopatía Hipertiroidea	79
1. Miopatía tirotóxica	79
2. Parálisis periódica tirotóxica	81
3. Miastenia Gravis y Enfermedad de Graves	82
4. Oftalmoplejia exoftálmica	83

SEGUNDA PARTE. APORTACION PERSONAL

	<u>Pág.</u>
VI. HIPOTESIS DE TRABAJO	87
VII. MATERIAL	91
VIII. METODOS	95
8.1. Estudio clínico-muscular	95
8.2. Estudio enzimático sérico	96
8.3. Estudio hormonal e isotópico	98
8.4. Estudio electromiográfico	99
8.5. Estudio histopatológico	102
IX. RESULTADOS	105
9.1. En el Hipotiroidismo	105
9.2. En el Hipertiroidismo	131
9.3. En los casos tratados	153
X. DISCUSION DE LOS RESULTADOS	173
10.1. En el Hipotiroidismo	173
10.2. En el Hipertiroidismo	183
10.3. En los casos tratados	189
XI. CONCLUSIONES	195
XII. BIBLIOGRAFIA	205
XIII. APENDICE ICONOGRAFICO Y DE HISTORIAS CLINICAS	251

JUSTIFICACION

I. JUSTIFICACION

Se conoce, desde hace bastantes años, la interrelación - hormonas tiroideas - músculo. Igualmente, es bien conocido que en estados de hipofunción e hiperfunción tiroidea aparece en determinadas ocasiones una afectación muscular, miopatía, con personalidad propia, habiéndose realizado estudios clínicos, bioquímicos, electrofisiológicos e histológicos que confirman dichos hallazgos. Sin embargo, analizados los trabajos que iremos citando a lo largo del desarrollo de la presente tesis, podemos resumir que el cuádruple aspecto clínico, bioquímico, electrofisiológico e histológico:

- 1) está poco estudiado, ya que las series amplias estudian sólo alguno de los aspectos citados y las series que hacen el estudio completo son muy poco numerosas;
- 2) los estudios histoquímicos son muy escasos y dirigidos al aspecto anatomopatológico y no correlacionadas con la clínica;

- 3) que las elevaciones séricas de los enzimas musculares en el hipotiroidismo, y que obligan al clínico a descartar otras afecciones como infarto de miocardio, es tán justificadas por la hipofunción tiroidea y precisan un estudio muscular exhaustivo;
- 4) desconocemos lo que sucede a nivel muscular cuando so bre una miopatía previa aparece una disfunción tiroidea y que teóricamente influye sobre la función neuro muscular previamente aceptada.

Así pues, el estudio sistemático de un grupo de enfermos adultos afectos de disfunción tiroidea: hipotiroidismo e hiperti roidismo en su cuádruple aspecto clínico, bioquímico, electrofisiológico y estructural, constituye la base de la presente tesis.

En el hipertiroidismo ocurre una situación similar a lo que anteriormente hemos señalado en el hipotiroidismo. Por esta razón, creemos que del estudio de un grupo de hipertiroideos, - con la misma sistemática empleada para el hipotiroidismo, nos - permitirá conocer no sólo la frecuencia de las alteraciones musculares, sino también comparar ambos grupos de miopatías.

INTRODUCCION HISTORICA

II. INTRODUCCION HISTORICA

El músculo esquelético requiere una situación de normo--- función tiroidea para su normal función y estado. De esta forma en la hiperfunción tiroidea, la mayoría de los enfermos desarrollan debilidad y pérdida de masas musculares. Por otro lado en la hipofunción tiroidea, es bastante frecuente la aparición de un grado discreto de debilidad muscular, lentitud de contracción y relajación muscular, y a veces un aumento de la masa muscular y menos frecuentemente atrofia muscular. A continuación revisaremos los aspectos históricos de la miopatía hipo e hipertiroidea.

A - MIOPATIA HIPOTIROIDEA

Hace aproximadamente un siglo ORD 1880 (1) describe la historia clínica de una paciente hipotiroidea con afectación muscular de la forma siguiente: "la fuerza, actividad física y mental habían decaído; sus movimientos se hicieron más lentos y más

lentos y los músculos del cuello en particular estaban afectos - con marcada debilidad. Al final ella no era capaz de mantener - erecta la cabeza y a pesar de todos sus esfuerzos, la cabeza - caía hacia delante y la barbilla descansaba sobre el tórax impidiéndole la normal deglución y aún la respiración. Era incapaz - de levantarse en pie. La marcha era como la de una persona borra - cha y a menudo caía al suelo ya que las rodillas no la mantenían". En 1884, el mismo autor (2) decía: "la fuerza muscular está singularmente afectada, los músculos hacen prominencia y son firmes". En 1889 BRUCK (3), describe un paciente con músculos hipertróficos y macroglosia. KOCHER 1892 (4), en su clásica publicación se refiere concretamente a "un niño con mixedema y singular desarrollo de su masa muscular". Estas observaciones clínicas sin embargo, no establecen de forma clara la relación entre alteración tiroidea y muscular. HOFFMANN 1897 (5), señaló en un adulto mixedematoso hipertrofia y debilidad musculares, prolongación de la fase de relajación muscular o pseudomiotomía y que diferenciaba de la auténtica miotomía por no mejorar tras la repetición de varias contracciones; apareciendo rápidamente fatigabilidad. Esta agudeza clínica fué confirmada años más tarde, tras la introducción de la electromiografía. HOFFMANN señaló también la reversión de la miopatía tras la administración de tiroides.

En 1925 DEBRE y SEMELAIGNE (6), presentan su primer caso de miopatía pseudo hipertrófica generalizada con signos de hipotiroidismo en el niño, siendo en 1934 (7) y 1935 (8), cuando es-

tos autores completan su estudio y señalan su relación con el hipotiroidismo al desaparecer la sintomatología con tratamiento tiroideo. De esta forma se consideraron dos síndromes musculares - asociados al hipotiroidismo: en los niños se conoce como de - KOCHER-DEBRE-SEMELAIGNE, KDS, y en el adulto, de HOFFMANN.

Desde este momento en que se ha precisado la interrela--ción miopatía-hipotiroidismo, aparecen revisiones como las de - DARRE 1939 (9), MOLLARET y BEAU 1941 (11), MOLLARET y SIGWALD - 1939 (10) y publicaciones aisladas como PARKER 1933 (12). Desde 1940 se han seguido aportando casos de lo que se ha denominado - atletismo mixedematoso: RIMBAUD y PASSOUANT 1947 (13), PENDEN y PENDE 1952 (14), DEHERRIPON y COLS. 1953 (15), CORCOS 1954 (16) y otros más en los últimos veinte años como comentaremos poste--riormente.

SCHULTZ 1921 (17) y MAIWEG 1921 (18) describen en niños una forma de miopatía atrófica hipotiroidea que han confirmado - otros autores, fundamentalmente NICK 1943 (19), ALAJOUANINE y - NICK 1945 (20) y otros autores como BUCHANAN y COLS. 1956 (21), POINSO 1961 (22); esta forma atrófica según WILSON y WALTON 1959 (23) está poco aclarada y según estos autores podría ser achaca--ble a otras enfermedades concomitantes. Respecto a la forma atró--fica se han comunicado últimamente diversos casos BERGOUIGNAN y COLS. 1967 (24), DUBENKO y ZAKARIEV 1977 (25). VALDES-DIAZ 1932 (26), PONCHER y WOODWARD 1934 (27), DENOELLE y COLS 1938 (28) y

HESSER 1940 (29), describen manifestaciones miotónicas, en los hipotiroideos, que al principio fueron confundidas con una miotonía congénita asociada, pero GARCIN y COLS 1936 (30) diferencian este síndrome como integrante de la miopatía hipotiroidea.

El primer trabajo histológico, corresponde a LANGHANS - 1897 (31), que afirmaba "imbibición mixedematosa del tejido in--ter e intrafascicular con aumento del desarrollo del músculo". Aunque con técnicas simples, pero con resultados muy precisos y concisos como "hipertrofia muscular sin hiperplasia y aumento - del tejido conectivo" diversos autores colaboraron en este campo SLAUCK 1921 (32), SCHULTZ 1921 (17), MAIWEG 1921 (18), HEVYER y COLS. 1950 (33), BREWER 1951 (34), MARSHALL y Mc CAUGHEY 1956 - (39), WILSON y WALTON 1959 (23) y en los últimos quince años AS-TROM y COLS. 1961 (36), NICKEL y COLS. 1961 (37), NORRIS y PANER 1966 (38), BERGOVIGNAN y COLS. 1967 (24), SALICK y COLS. 1968 - (39), FESSEL 1968 (40), HURWITZ y COLS. 1970 (41). En niños es - destacable la revisión de NAJJAR 1974 (42), de 23 casos y aportación de diez propios.

La microscopía electrónica y la histoquímica ha ocupado en los últimos años la atención de los investigadores y ha aportado datos considerables, según se desprende de los trabajos entre otros autores de NAJJAR 1974 (42), SPIRO y COLS. 1970 (43), GIOVANUCCI 1970 (44), y GORI y COLS. 1971 (45), en los niños, y de WILSON y WALTON 1959 (23), ASTROM y COLS. 1961 (35), NICKEL y

FRAME 1961 (37), NORRIS y PANNER 1966 (38), BERGOUIGNAN y COLS. 1967 (24), SALICK y COLS. 1968 (39), PEARCE y AZIZ 1969 (46), AN GELINI 1970 (47), HURWITZ y COLS. 1970 (41), GOLDING 1971 (48), AFEFI y COLS. 1974 (49), en los adultos.

Desde el punto de vista bioquímico hay que señalar los - estudios de HESS 1934 (50) respecto a la creatinuria en el hipotiroidismo infantil y los de GRAIG y ROSS 1963 (51), GRIFFITHS - 1963 (52), 1965 (53) respecto a la elevación de la CPK en el hipotiroidismo.

Respecto a la electromiografía, cabe citar entre otros - los trabajos de NICKEL y FRAME 1961 (37), SALICKS y PEARSON 1967 (54), SALICK y CROS 1968 (39), GIMENEZ ROLDAN y ESTEBAN 1973 (55).

El estudio del reflejo equileo, electroaquileograma, no es técnica empleada por nosotros, ha sido durante muchos años un estudio sistemático en la miopatía tiroidea y ha sido utilizado por diversos autores desde LAMBERT y COLS. (56) a RUSSWEN 1966 (57) y entre nosotros por VAZQUEZ MARTUL 1977 (58).

B - MIOPATIA HIPERTIROIDEA

GRAVES 1835 (59) y VON BASENDOW 1840 (60), reconocieron que la astenia era uno de los síntomas de hipertiroidismo. Si - bien, la mayoría de los enfermos presentaban cierto grado de debilidad muscular, en pocos casos se constató una pérdida de fuerza proximal con atrofia marcada de la musculatura. Tales casos - han sido señalados por BATHURST 1895 (61), AYER y COLS. 1934 - (62), STARLING y COLS. 1938 (63), MACEACHERN y ROSS 1942 (64), - BARTELS y PIZER 1944 (65), THORN y EDER 1946 (66), QUINN y WOR--CESTER 1951 (67), ZIERLER 1951 (68), MILLIKAN y HAINES 1953 (69) y PIPEBERGER y COLS. 1955 (70). Los casos señalados en la literatura sugerían que la mayoría de los pacientes con miopatía hipertiroidea eran hombres mayores de 40 años de edad. En todos ellos eran comunes los signos y síntomas de hiperfunción tiroidea como pérdida de peso, taquicardia, exoftalmos, temblor y fasciculaciones. La pérdida de masas musculares era de predominio proximal y la recuperación tras la cirugía se obtenía en todos los que sobrevivían a este proceder.

Además, de la miopatía crónica tiroidea, se ha señalado la miopatía ocular u oftalmopléjica, esta forma considerada como el tipo de miopatía más frecuente en el hipertiroidismo (MILIKAN y HAINES 1953 (69)), se describieron otras alteraciones musculares asociadas a la hiperfunción tiroidea como la Mastenia Gravis THORN y EDER 1946 (66), KOWALIS y COLS. 1942 (71), MACEACHERN y PARNELL 1948 (72), BARTELS y KINGSLEY 1949 (73), la forma aguda

de miopatía o encefalomiopatía, así denominada por WALDENSTROM - 1945 (74) y la parálisis periódica tirotóxica OKINAKA y COLS. - 1957 (75). Estas distintas manifestaciones musculares en el hipertiroidismo, han precisado actualmente una clasificación ordenada que expondremos posteriormente.

Desde el punto de vista bioquímico, hay que destacar los estudios de THORN y EDER 1946 (66), quienes demuestran una tolerancia reducida a la ingestión de creatina. Los estudios de SATO YOSHI y COLS. 1963 a.b. (76,77), que demuestran una disminución de la creatina, fosfocreatina y ATP en el músculo tirotoxicotico. Los estudios enzimáticos musculares de HESS y COLS. 1964 (78). - Los primeros estudios EMG en esta entidad fueron reseñados por SANDERSON y ADEY 1949, 1952 (79,80), que describieron una disminución de la duración del potencial de acción, disminución en el voltaje y un incremento en la polifasia. ASKANAZY 1898 (81) fué el primero en describir las alteraciones histológicas de los músculos, tras un estudio exhaustivo de cuatro necropsias, encontrando infiltración de grasa entre las fibras, atrofia de las mismas, disminución del diámetro de las mismas, proliferación y degeneración de los núcleos y vacuolización y pérdida de estriación. ENGEL 1966 (82), estudió al M.E. dos enfermos afectos de hipertiroidismo, siendo el estudio al MO normal.

ESTADO ACTUAL DE LA MIOPATIA ASOCIADA

A DISFUNCION TIROIDEA

III. ESTADO ACTUAL DE LA MIOPATIA ASOCIADA A DISFUNCION TIROIDEA

1. ESTADO ACTUAL MIOPATIA HIPOTIROIDEA

La miopatía hipotiroidea suscita un interés creciente - por la variedad de sus formas clínicas, por la existencia de formas subclínicas y por la posibilidad de ser confundida con otras miopatías como señalan WILSON y WALTON 1959 (23), KISSEL y COLS. 1965 (83), BERGOVIGNAN y COLS. 1967 (24), y GOLDING 1970, 1971 - (48,84). Como denominador común, todas estas formas tienen el - ser secundarias a hipofunción tiroidea y de regresar tras el - oportuno substitutivo. Hoy se distinguen tres formas clínicas ca racterizadas:

1.a. Forma hipertrófica o Síndrome de K-D-S

Es la más llamativa y la forma más frecuente en el hipotiroidismo congénito; ha sido estudiada en el niño por PIPBERGER y COLS. 1955 (70), KISSEL y COLS. 1965 (83), SPIRO y COLS. 1970

(43), TANGHERONI y CAO 1971 (85), NAJJAR 1974 (42). En el adulto han estudiado esta forma GARCIN y COLS. 1936 (30), MOLLARET y SIGWALD 1939 (10), HESSER 1940 (29), NORRIS y PANNER 1966 (38), FESSEL 1968 (40), PEARCE y AZIZ 1969 (46), GOLDING 1971 (48), ESTEBAN y GIMENEZ ROLDAN 1972 (86), entre otros.

Se caracteriza desde el punto de vista clínico por una hipertrofia de diversos grupos musculares a menudo generalizada, pero con más frecuencia de miembros inferiores y especialmente de los músculos de las pantorrillas. Los músculos están abultados, hacen prominencia, la consistencia es firme, a veces francamente dura, lo que da al paciente un aspecto atlético. La fuerza muscular puede ser normal, aunque lo más frecuente es que esté disminuida y con fatigabilidad precoz. Suelen presentar con frecuencia calambres o espasmos musculares dolorosos. El síndrome muscular regresa bajo el tratamiento hormonal substitutivo.

1.b. Forma atrófica

Descrita por ALAJOUANINE y NICK 1943 y 1945 (19,20) en el adulto y reseñada posteriormente por diversos autores RIMBAUD y PASSOVANT 1947 (13), POINSO y COLS. 1961 (22). Esta forma es menos frecuente en los niños BUCHANAN 1956 (21) TANGHERONI y CAO 1971 (85) y DUBENKO y ZAKHARIEV 1977 (25). Esta forma es poco frecuente. La atrofia muscular es franca, aunque en ocasiones di

fácil de apreciar, estando enmascarada por la infiltración mixe-
dematosa subcutánea. Los músculos más afectados son los de la -
cintura escapular y pelviana. La consistencia de los músculos es
variable, generalmente disminuida, al igual que la fuerza muscu-
lar. DUBENKO y ZAKHARIEV 1977 (25), entre 177 pacientes hipoti--
toideos de 16-67 años, únicamente encuentra el 2,2 % de pacien--
tes con la forma atrófica y en su experiencia se localiza a ni--
vel de musculatura pelviana.

1.c. Forma pseudomiotónica con o sin hipertrofia

Se conoce como síndrome de HOFFMANN 1897 (5), siendo más
frecuente en el adulto, como fué descrita originariamente. Sin -
embargo, se han descrito casos en niños PONCHER y WOODWARD 1936
(27), DENOYELLE y SIRAND 1938 (28), ADAMS 1975 (87). Los signos
más llamativos son: rigidez matutina, predominantemente en manos,
dolores musculares intermitentes, espontáneos o inducidos por el
frío o la fatiga, sensación de astenia y fatigabilidad precoz. -
Suele existir hipertrofia muscular generalizada o localizada a -
nivel de grupos musculares y fuerza muscular disminuida. Un ele-
mento fundamental es la pseudomiotonía que en ocasiones se con--
funde con la miotonía verdadera o enfermedad de THOMSEN, y cuyas
diferencias han sido precisadas por BERGOUIGNAN y COLS. 1967 -
(24).

Así pues, la miopatía hipotiroidea, en el niño, correspondería al síndrome de KOCHER-DEBRE-SEMELAIGNE y en el adulto - que presenta espasmos musculares dolorosos y pseudomiotonía es - el síndrome de HOFFMANN, aunque como ya hemos señalado anteriormente, se han descrito síndromes de K-D-S en adultos (HESSER - 1940 (29)) y de HOFFMANN en niños (PONCHER y WOODWARD 1936 (27), DE NOYELLE y SIRAND 1938 (28)), e incluso una forma puede evolucionar a otra durante el tratamiento substitutivo, como en la observación de NORRIS y PANNER 1966 (38). Por este motivo WILSON y WALTON 1959 (23) y ADAMS 1975 (87) creen que ambas formas son - únicamente variantes del mismo proceso patológico.

1.d. Forma eutrófica o mixtas evolucionadas

Esta forma debe ser la más frecuentemente observada en - la clínica. Decimos que debe ser la más observada, por dos razones: en primer lugar, porque actualmente la mayoría de los enfermos con hipotiroidismo son diagnosticados y tratados precozmente, por lo que es excepcional ver las formas hipertróficas y aún más las atróficas: ASTROM y COLS. 1961 (36), FESSEL 1968 (40), ADAMS 1975 (87). De esta forma COLLINS y COLS. 1964 (87) revisando 75 enfermos, no encontraron ningún caso con hipertrofia muscular. - Debido a las variadas manifestaciones músculo-esqueléticas del -

hipotiroidismo, los enfermos acudieron a diversos especialistas: en los que predominaba debilidad al neurólogo, los que presentaban dolores musculares o calambres al fisioterapeuta o al reumatólogo y la mayoría al endocrinólogo, bien por problemas musculares de menor cuantía o por cualquier otro síntoma de los que caracterizan la enfermedad. Sería pues necesario hacer un estudio de una serie de pacientes hipotiroideos sin seleccionar, que acuden a los distintos departamentos de un hospital. COLLINS 1964 (88), por este motivo acudió a los porcentajes de enfermos hipotiroideos que acudían a diversos departamentos. RAMSAY 1974 (89) resume (en la tabla nº 1) los hallazgos clínicos de un grupo de 123 hipotiroideos. De los resultados obtenidos resalta que aproximadamente la mitad presentaban debilidad muscular, alrededor de la tercera parte, manifestaban calambres, dolores y rigidez muscular; y la hipertrofia muscular tan sólo en 1 paciente, es decir en el 0,8 % de todos los casos.

En otro grupo de enfermos hipotiroideos seleccionados exhaustivamente, se obtuvieron resultados distintos (tabla 2). Aquí presentaron hipertrofia muscular un 27 % de los casos, debilidad muscular el 27 %, y dolores, calambres y rigidez muscular un 77 %, aunque quizá estas cifras estén elevadas artificialmente debido a la inclusión de los casos de GOLDING 1970 (48), que como fisioterapeuta atendía a la mayor parte de los pacientes hipotiroideos que se presentaban con dolores musculares.

La debilidad muscular ocurre probablemente en un 30 o 40 % de todos los pacientes con hipotiroidismo, tanto primario como secundario, ASTROM y COLS. 1961 (36). La debilidad como ya decíamos, no suele ser muy marcada y afecta a los cinturones escapular y pelviano predominantemente. Por el dolor muscular y la rigidez, a veces son confundidos con otras afecciones como enfermedad reumática o polimialgie reumática, GOLDING 1970 (48), o con una polimiositis, FESSEL 1968 (40).

1.e. Hipotiroidismo con otras miopatías

La asociación de hipotiroidismo con miopatías tales como miotonía congénita, WADE 1957 (90), JARCHO y TYLER 1958 (91); con distrofia miotónica, STANBURY y COLS. 1954 (92), BRUMLICK y MAIER 1972 (93), y con la distrofia muscular, COMINGS 1962 (94) han sido señaladas. Realizado el tratamiento sustitutivo, los síntomas de la distrofia muscular o distrofia miotónica no variaron, pero ha habido algunas mejorías en pacientes de WADE 1957 (90) con miotonía congénita. La asociación de mixedema y miastenia gravis es infrecuente, así entre 260 enfermos con miastenia, tan sólo en 5 casos existía mixedema: SCHAY y COLS. 1965 (95), subrayando estos autores que el mixedema es más difícil de diagnosticar que la tirotoxicosis, en presencia de miastenia gravis.

Se consideró que la debilidad, los dolores y el reflejo tendinoso alterado podrían ser debidos a neuropatía. Las parestesias es un síntoma frecuente, el 60 % de los enfermos de NICKEL y COLS. 1961 (96), el 44 % de los de OZKER y COLS. 1960 (97), si bien los hallazgos clínicos de pérdida de sensibilidad objetiva eran cuantitativamente menores, NICKEL y FRAME 1958 (37), OZKER y COLS. 1960 (97). Diversos autores no han encontrado alteración de la velocidad de conducción motora en estos pacientes: LAMBERT y COLS. 1951 (56), SALKICK y COLS. 1968 (39), NORRIS y PANNER - 1966 (38), PEARCE y AZIZ 1969 (46), no obstante FINCHAN y CAPE - 1968 (98), han demostrado un enlentecimiento significativo en la conducción de nervios sensitivos. La alteración de la conducción del nervio mediano debido al mixedema del túnel del carpo es bien conocido MURRAY y SIMPSON 1958 (99), WAYNE 1960 (100).

2. ESTADO ACTUAL DE LA MIOPATIA HIPERTIROIDEA: FORMAS CLINICAS Y CLASIFICACION

Siguiendo a ENGEL 1972 (101), actualmente se reconocen - como síndromes neuromusculares asociados a la hiperfunción tiroidea los siguientes cuadros: Miopatía tirotóxica, Parálisis periódica tirotóxica (PPT), Miastenia Gravis y la Oftalmoplejia exoftálmica.

TABLA Nº 1.- HIPOTIROIDISMO

Autores	Nº de pacientes	Debilidad %	Calambres Rigidez Dolores muscul. %	Hipertrofia muscular %	Características motónicas %
OZKER Y COLS. (1960) (97)	16	81	56	6	-
ASTROM Y COLS. (1961) (36)	7	70	14	0	0
NICKEL Y COLS. (1961) (96)	25	28	56	0	32
COLLINS Y COLS. (1964) (88)	75	44	20	-	-
T O T A L	123	47	32	0,8	25

RAMSAY (1974)

TABLA N° 2.- HIPOTIROIDISMO

Autores	N° de pacientes	Debilidad %	Calambres Rigidez Dolor musc. %	Hipertrofia muscular %	Características miotónicas %
MILIKAN Y HAINES (1953) (69)	3	2	1	1	0
WILSON Y WALTON (1959) (23)	3	0	3	1	2
NORRIS Y PANNER (1966) (38)	1	1	0	1	0
BERGOUIGNAN Y COLS. (1967) (24)	2	1	-	0	0
SALICK Y COLS. (1968) (39)	1	1	1	1	1
PEARCE Y AZIZ (1969) (46)	2	1	2	1	2
HURWITZ Y COLS. (1970) (41)	1	0	1	1	0
GOLDING (1970) (48)	9	0	9	0	0
T O T A L	22	27	77	27	23

RAMSAY (1974)

2.a. Miopatía tirotóxica

GRAVES 1835 (59) y von BASEDOW 1840 (60), supieron apreciar que la astenia era un síntoma de hipertiroidismo. En 1865 - BATHURST (61) describió un caso de exoftalmos, bocio y severa - atrofia muscular. Ha sido considerada como una entidad rara por WALDENSTROM 1945 (74), WITFIELD y HUDSON 1961 (102). Pero hasta hace 15 años se tenía la impresión de que la mayoría de los enfermos con miopatía tirotóxica eran hombres de menos de 40 años de edad, y desde entonces el concepto de la enfermedad ha sido progresivamente revisado por HED y COLS. 1958 (103), RAMSAY 1965 - (104), 1966 (105) y 1968 (106). En 1965, RAMSAY (105), en un estudio cuidadoso en 54 casos de hipertiroidismo no seleccionados, encontró una incidencia de debilidad muscular en el 82 % ; la relación entre hombres a mujeres era de 1 a 1 y la duración media de los síntomas antes del diagnóstico era alrededor de 6 meses. La debilidad proximal era el hallazgo en la exploración física - más frecuente, y estaba presente en el 63 % de los casos, mientras que tan sólo en el 18,5 % la debilidad era proximal y distal (tabla 3).

MIOPATIA TIROTOXICA

Autores	Nº de pacientes	Debilidad como síntoma de presentación	Debilidad como síntoma	Debilidad clínica
PIPERGER Y COLS. (1955) (70)	13	-	61,5	69,2
HED Y COLS. (1958) (103)	20	15	-	55
GIMLETTE (1959) (107)	40	-	32,5	60
HARVARD Y COLS. (1963) (108)	50	6	34	80
SATOYOSHI Y COLS. (1963) (76)	240	-	-	61
RAMSAY (1966) (105)	54	3,7	50	81,5
LUDIN Y COLS. (1969) (109)	13	7,7	54	61,5

TABLA 3. DE RAMSAY? 1974

Desde el punto de vista clínico, el hipertiroidismo puede ser relativamente leve y de larga duración o puede haber comenzado solamente algunas semanas antes del comienzo de la debilidad; generalmente no hay proporción entre la atrofia muscular visible, que a veces puede ser severa, y la debilidad muscular y los reflejos tendinosos son normales o hiperactivos y sólo de forma excepcional están disminuidos o ausentes. Tras el control del estado hipertiroidico la miopatía tirotóxica revierte. RAMSAY 1974 (89), ha recogido su experiencia en una publicación reciente.

2.b. Parálisis periódica tirotóxica (PPT)

En 1931, DUNLAP y KEPLER (110), publicaron 4 pacientes en que se asociaban hiperfunción tiroidea y ataques de parálisis periódica, añadiendo además que al corregir la hiperfunción tiroidea, desaparecía la PPT. En 1932, MORRISON y LEVY (111), añaden otro caso más, señalando que tras la tiroidectomía, remitía la PPT. HILDEBRAND y KEPLER 1941 (112), KEPNER 1951 (113) y SEED 1947 (114), añaden nuevos casos, el último autor obtuvo remisión, pero tras tratamiento de la hiperfunción tiroidea con propiltiourácido. La asociación de PPT al hipertiroidismo es muy poco frecuente, debe ser inferior al 1% de los hipertiroidismos como afirman OKINAKA y COLS. 1957 (75); estos mismos autores creen que la PPT debe tener particularidades raciales, ya que en un gran número de hipertiroidicos estudiados por estos autores, se

presentaban ataques de PPT en un 2 % de los mismos, siendo más frecuente esta situación en los varones que en las hembras. En rarísimas ocasiones se presenta de forma familiar, Mc FADZEAN y YEUNG 1969 (115); ya que en el 95 % esta presentación es espontánea: LAW y COLS. 1960 (116), RESNICK y COLS. 1969 (117), SCHUTTA y ARMITAGE 1969 (118), NORRIS y COLS. 1970 (119), AU y YEUNG 1972 (120), TAKAGI y COLS. 1973 (121).

Se caracteriza, como todas las formas de parálisis periódica, por ataques recurrentes de debilidad que pueden durar desde media hora a varios días. La exposición al frío o el reposo después del ejercicio, a veces tras una ingesta importante de hidratos de carbono, tienden a provocar los ataques. La debilidad puede afectar solamente a un grupo de músculos, precisamente aquéllos que se han ejercitado más previamente, o puede ser generalizada. Los ataques generalizados tienden a afectar los músculos proximales antes que los distales y suelen respetar los innervados por los pares craneales y el diafragma, y finalmente, el ejercicio discreto puede abortar ataques inminentes. Además, la PPT se parece a la parálisis periódica hipopotasémica en los siguientes aspectos según ha señalado ENGEL 1961 (122): durante los ataques de parálisis generalizada, el potasio sérico desciende, pero no siempre este descenso es por debajo de los límites normales; los alimentos ricos en hidratos de carbono y sodio tienden a provocar los ataques; durante los ataques de parálisis generalizada existe oliguria con retención de sodio, cloro, potasio y agua, estreñimiento e hipersudoración. A diferencia de la parálisis hipopotasémica primaria, la PPT es más común en los va

rones que en las hembras; el 75 % de las PPT ocurren en los orientales; el 85 % de los casos de PPT ocurren entre la 3ª y 4ª décadas de la vida; el 95 % de las PPT son esporádicos y todos los casos de PPT se curan cuando el hipertiroidismo se controla. Además, la miopatía vacuolar que se ve después de repetidos ataques de parálisis periódica hipopotasémica es excepcional en la PPT (ENGEL 1966 (82)).

2.c. Miastenia Gravis e hipertiroidismo

RENNIE 1908 (123), aportó el primer caso de esta asociación y posteriormente THORNER 1939 (124), KOWALIS y COLS. 1942 (71), BARTELS y KINSLEY 1949 (73), añadieron nuevos casos. Aproximadamente el 1 % de los enfermos con enfermedad de Graves desarrollan una miastenia gravis: MILLIKAN y HAINES 1953 (69), ENGEL 1961 (125), OSSERMAN y COLS. 1967 (126). Del 3 al 5 % de enfermos con miastenia gravis tienen o desarrollan hipertiroidismo y el 2 % tienen exoftalmos en ausencia de enfermedad tiroidea LEVY y COLS. 1951 (127), GROB 1958 (128) y GROB 1961 (129); la incidencia de asociación entre estas enfermedades es más alta de lo que se podría esperar por casualidad. Las manifestaciones de la miastenia gravis que ocurren en presencia de hiperfunción tiroidea, no difieren de las que acontecen en pacientes eutiroideos. La secuencia más común es la afectación de los músculos oculares, cara, deglución, lenguaje, mandíbula, lengua, cuello, hombros, brazos, manos, caderas, músculos, tronco y respiración. En el hi

hipertiroidismo no complicado de miastenia gravis, no hay ptosis y los músculos orbiculares de los ojos están habitualmente intactos. Por tanto, la aparición en un paciente con enfermedad tiroidea de: ptosis, debilidad del orbicular de los párpados o limitación de los movimientos oculares, en ausencia de severa proptosis, es fuertemente sugestivo de miastenia gravis concomitante. La presencia de miastenia gravis se confirma por la respuesta a la neostigmina o al efedronio. El hipertiroidismo aparece antes o concomitantemente con la miastenia en las tres cuartas partes de los pacientes. La edad de comienzo del síndrome combinado suele ser entre los 40-45 años y las mujeres están afectas cuatro veces más que los varones. El tratamiento del hipertiroidismo mejora la miastenia en los dos tercios de los casos, sin embargo, en algunos casos la miastenia empeora aún después de conseguirse la normofunción tiroidea THORNER 1939 (124), MAC LEAN y WILSON 1954 (130), MCEACHERN y PARNELL 1948 (72), SILVER y OSSERMAN 1957 (131), ENGEL 1961 (125). Aunque la variable historia natural de la miastenia gravis podría explicar el empeoramiento de la enfermedad en algunos casos, tras la corrección de la hiperfunción tiroidea, la idea de que el hipertiroidismo puede tener un efecto beneficioso sobre la miastenia ha persistido en la literatura. MILLIKAN y HAINES, 1953 (69) tras un estudio cuidadoso concluyen que lo mejor es tratar ambas enfermedades concomitantemente. La inducción de un estado hipotiroideo en un enfermo atírico, al suspenderle la administración de hormona tiroidea, produjo un agravamiento de la miastenia en un paciente de DRACHMAN 1962 (132), por otro lado, la administración de extracto ti-

roideo a pacientes eutiroides con los fines de reducir peso o a eutiroides o hipertiroideos para el tratamiento del exoftalmos post-tiroidectomía, GROB y HARVEY 1953 (133), empeoran la miastenia. GAELEN y LEVITAN 1968 (134) han tenido la misma experiencia. DRACHMAN 1962 (132) y GAELEN y LEVITAN 1968 (134) han sugerido a la vista de todo lo anterior, que cualquier desviación de la normofunción tiroidea, tanto hacia la hiper como hacia la hipofunción, agrava la miastenia gravis.

2.d. Miopatía ocular

Inicialmente descrita por PARRY 1825 (135) y reconocida por GRAVES 1835 (59) y BASEDOW 1840 (60). Esta miopatía es la más habitual en la hiperfunción tiroidea. La relación con la función tiroidea es probablemente indirecta ya que los síntomas oculares pueden aparecer con o sin hiperfunción tiroidea y ha sido achacado a un incremento de TSH o más concretamente a otro producto secretado por el lóbulo anterior de la hipófisis, LATS, DOBYNS y WILSON 1954 (136) y WERNER 1961 (137), WERNER y COLS. 1971 (138). Los signos oculares pueden aparecer antes de que exista evidencia de hipertiroidismo, pueden ser severos con una mínima hiperfunción tiroidea e incluso pueden progresar después del tratamiento de la hiperfunción tiroidea. Los casos más severos de oftalmoplejia exoftálmica aparecen en los pacientes de mayor edad después del tratamiento de la hiperfunción tiroidea o tras tiroidectomía. En los casos más leves hay debilidad de la conver

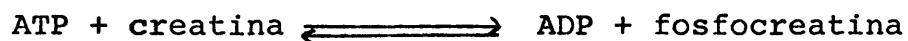
gencia, incapacidad de arrugar la frente al llevar la mirada hacia arriba y parálisis de uno o más músculos extraoculares. En los casos más severos los párpados están tensos, edematosos, protuyentes con edema e inyección conjuntival; la diplopia es frecuente con incapacidad, a menudo, de elevar los ojos. Existe limitación de los movimientos oculares en una o más direcciones apareciendo diplopia. No hay correlación entre la severidad de la debilidad generalizada y la oftalmoplejia: MILLIKAN y HAINES 1953 (69). Pueden aparecer úlceras corneales y por el exoftalmos y el aumento de presión venosa, edema del nervio óptico con disminución de la agudeza visual GROB 1963 (139).

EN RESUMEN: Los síndromes neuromusculares que habitualmente pueden ocurrir en asociación con la hiperfunción tiroidea son la miopatía tirotóxica, la PPT, la miastenia gravis y la oftalmoplejia exoftálmica. La miopatía tirotóxica y la PPT están producidas por disfunción tiroidea y siempre mejoran tras la corrección del hipertiroidismo. La miastenia gravis puede empeorar por el estado hipermetabólico concurrente, pero no cura cuando se consigue el eutiroidismo. Finalmente, la miopatía más frecuente, la oftalmoplejia exoftálmica u oculopatía infiltrativa puede llevar un curso independiente del estado metabólico y de la actividad tiroidea secretora.

3. ENZIMAS MUSCULARES SERICOS

3.a. Creatin-Fosfokinasa (CPK)

La CPK cataliza la fosforilación de la creatina muscular en una reacción reversible requiriendo ATP tal como sigue:



En estos últimos años, se ha utilizado como ayuda diagnóstica en la clínica. Este enzima está presente en alta concentración en el músculo del esqueleto y corazón y en menor cantidad en el tejido nervioso, encontrándose pequeñas cantidades en otros tejidos.

EBASHI en 1959 (140), fué el primero que lo utilizó como ayuda diagnóstica en los pacientes con alteraciones musculares, encontrándolo elevado en el suero de enfermos afectos de distrofia muscular de Duchene. Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados por DREIFUS y COLS. en 1960 (141), OKINAKA y COLS. - en 1961 (142), COLOMBO y COLS. 1963 (143), HESS y MAC DONALD - 1964 (78), entre otros. Estos últimos autores estudiaron también la CPK en el infarto de miocardio, así como SMITH 1964 (144), - DUMA y SIEGAL 1965 (145), NIESSEN y COLS. 1965 (146). En enfermedades cerebrales VICEN y RAPAPORT 1965 (147), DUBO y COLS. 1967 (148), han encontrado elevaciones de la CPK.

En el año 1963 se señaló por primera vez la elevación de la CPK sérica en el hipotiroidismo; en efecto, GRAIG y ROSS 1963 (51), encontraron de forma inesperada la elevación de la CPK en 10 de 15 enfermos hipotiroideos. GRIFFITHS 1965 (53), en el mismo año confirma en 7 de 10 hipotiroideos elevación de CPK, llamando la atención sobre la posibilidad de que este hallazgo pueda inducir al clínico a la sospecha de infarto de miocardio, en realidad inexistente. SAITO y COLS. 1963 (149), insisten en el mismo hallazgo. GRIFFITHS 1965 (53), en un número más amplio de enfermos con distintas afecciones tiroideas encuentran elevación de la CPK en el 90% de los hipotiroideos. ITELSON y COLS. 1968 (150), encuentran en sus enfermos hipotiroideos una correlación estrecha entre los valores de PBI, BEI y CPK y consideran que el análisis de este enzima es una prueba útil, tanto desde el punto de vista diagnóstico que lo llegan a proponer como test de screening, como desde el punto de vista evolutivo en cuanto a su descenso rápido tras el adecuado tratamiento sustitutivo. Sin embargo, MCCONAHEY 1969 (151) le resta valor como prueba diagnóstica ya que en el embarazo puede estar disminuida la CPK, sin embargo, reconoce que es un dato útil que ayuda al diagnóstico correcto y más importante aún, "evita búsquedas infructuosas de otras enfermedades en las que se eleva la CPK sérica". AQUARON y COLS. 1971 (152), no encuentran relación entre los niveles de CPK, PBI, ni tiempo del reflexograma aquileo, pero constatan que la elevación depende del hipotiroidismo y permanece elevada mientras no se comienza su tratamiento, descendiendo en 2 a 4 semanas después de comenzado el mismo. SOUFIR y COLS. 1975 (153), encuentran elevación de CPK en 31 de 32 hipotiroideos, siendo este

hallazgo más constante que la elevación de la colesterolemia y el alargamiento del reflexograma aquileo. En nuestro país PEREZ-SANDOVAL y COLS. 1972 (154) y PALACIO y COLS. 1975 (155), han publicado hallazgos similares.

La CPK al igual que sucede con otros enzimas, presenta de acuerdo con su procedencia distintos isoenzimas. Gracias a los trabajos de DANCE y WATTS 1962 (156), EPPENBERGER y COLS. 1964 (157) y DAWSON y COLS. 1965 (158), se ha podido separar mediante electroforesis los distintos isoenzimas de la CPK. De esta forma, se conoce que la CPK es un dímero y está compuesta por dos protómeros. Cada protómero puede ser del tipo muscular (M) de emigración lenta mediante electroforesis en medio alcalino o cerebral (B) rápida. Por analogía con la nomenclatura tetramérica de las lactico-de-hidrogenasas, se ha sugerido la terminología siguiente para los isoenzimas de la CPK:

muscular	(MM)
cerebral	(BB)
cardíaca	(MM y MB)
tiroidea	(MM y BB)

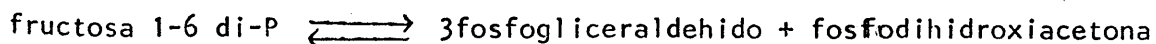
De esta forma, el origen tisular del aumento de la CPK sérica, puede ser abordado mediante esta técnica pudiendo estar su origen en el músculo, en el corazón o en el mismo tiroides. Efectivamente, mediante el estudio de separación isoenzimática de la CPK, MENACHE y COLS. 1968 (159), CAO y COLS. 1969 (160), GOTO 1974 (161) y SOUFIR y COLS. 1975 (153), han demostrado que el

origen es muscular y por tanto del tipo MM, hallazgo importante también desde el punto de vista clínico ya que permite ante la duda de un infarto de miocardio aplicar este método de laboratorio. Desde el punto de vista inmunológico BULCKE y SEERWIN 1969 (162), han demostrado que la isoenzima de origen muscular de la CPK es un antígeno específico del órgano, más que específico de una especie animal.

En el hipotiroidismo hay pues aumento de la CPK sérica, y este aumento es de procedencia muscular y esto es todo lo que podemos decir, ya que el mecanismo por el cual ocurre esta elevación no está todavía aclarado. Parecería lógico achacarlo a la miopatía del hipotiroidismo, pero no existe correlación con la misma. En la siguiente tabla nº 4, recogemos la elevación de la CPK en los hipotiroideos. En la tabla nº 5 recogemos los niveles de CPK séricos en el hipertiroidismo y como podemos ver, estas cifras están por debajo de las cifras normales como han encontrado FLEISHER y COLS. 1965 (163).

3.b. Otras enzimas musculares

La aldolasa es un enzima con amplia especificidad, presente en el organismo fundamentalmente a nivel de los músculos esqueléticos y que cataliza la siguiente reacción:



Este enzima consta de 4 subunidades y contiene grupos SH libres muy importantes, ya que de esta forma se une al sustrato, su estructura y mecanismo de acción han sido estudiados por HORECKER y COLS. 1958 (171).

En un estudio de 880 enfermos para ver la significación clínica de la aldolasa sérica, SIBLEY y FLEISHER 1954 (172) encontraron cifras elevadas en 4 de 5 hipotiroideos, y normales en el hiper. GRIFFITHS 1965 (53) encuentra que el 60% de sus casos de hipotiroidismo presentan elevación de la aldolasa.

Habitualmente, la elevación de este enzima es menos frecuente que la CPK. En el hipertiroidismo, al igual que con la CPK, la aldolasa es normal: PANGARO 1970 (169).

Existe poca información acerca de otros enzimas, no obstante se han encontrado en algunos pacientes con hipotiroidismo niveles séricos elevados de transaminasa-glutámico-oxalacética, o mejor como se denomina hoy, aspártico amino transferasa, AST, así GRIFFITHS 1965 (53), encuentra elevación de AST en el 60% de sus enfermos hipotiroideos y FLEISHER y COLS. 1965 (163) en el 46%. Otros enzimas como láctico-deshidrogenasa, LDH, y malico-deshidrogenasa se han encontrado elevados en pacientes hipotiroideos LIEBERTHAL y COLS. 1963 (173).

En el hipertiroidismo, los estudios enzimáticos séricos sobre AST, ALT y LDH, han dado diversos resultados, como podemos

apreciar en la tabla nº 6. IZUMI 1971 (167), tras el estudio sistemático de 144 hipertiroideos y 58 hipotiroideos realizando en todos biopsia muscular hepática y análisis de enzimas séricos, - cree que la AST y ALT en el hiper son de origen hepático, mientras que la CPK, LDH, AST y ALT en el hipotiroidismo procederían del músculo y se relaciona con un retraso del aclaramiento enzimático.

Son escasos los estudios de enzimas musculares realizados sobre tejido biopsiado, RAMSAY 1974 (89). FESSEL 1968 (40), encontró una disminución de fosforilasa en dos pacientes, sin embargo, HURWITZ y COLS. 1970 (41) encontraron normales los valores de fosforilasa, succínico-deshidrogenasa, lactico-deshidrogenasa, malico-deshidrogenasa y creatin-fosfokinasa. La alfa-glucosidasa (maltasa ácida lisosomal) fué encontrada anormalmente reducida por HURWITZ y COLS. 1970 (41) en tres biopsias separadas del músculo, realizadas en un paciente hipotiroideo antes del tratamiento. El nivel aumentó, sin llegar a hacerse normal, seis meses después del comienzo de la terapia con L-tiroxina. Dichos autores señalaron la dificultad de explicar la asociación entre un nivel bajo de alfa-glucosidasa y una concentración normal de glucógeno en el músculo. A pesar de que estos valores disminuidos de alfa-glucosidasa han sido hallados también en los músculos de dos pacientes con miopatía hipotiroidea ENGEL y GOMEZ 1970 (174), trabajos realizados en ratas hipotiroideas no demuestran ninguna reducción de dicha actividad enzimática KOSTER 1970 (175), MCCORMICK y COLS. 1971 (176). Es muy posible que la deficiencia de esta enzima no fuera causada primariamente por el hipotiroi-

dismo en el caso de HURWITZ y COLS. 1970 (41), aunque como dice RAMSAY 1974 (89), los niveles bajos de este enzima hayan podido contribuir a la debilidad. NORRIS y PANNER 1966 (38), estudiaron histoquímicamente una biopsia de una paciente con miopatía hipotiroidea, encontrando resultados normales de difosfopiridin-lactato-deshidrogenasa, succinato-deshidrogenasa, citocromo-oxidasa, difosfopiridin-alfa-glicerofosfato-deshidrogenasa, menadiona-alfa-glicerofosfato-deshidrogenasa, fosforilasa, adenosin-trifosfatasa, glucógeno y uridin-difosfato-glucosa-glucógeno-transferasa.

ELEVACION DE CPK EN EL HIPOTIROIDISMO

	Nº pacientes estudiados	% con niveles séricos de CPK elevados
GRAIG y ROSS (1963) (51)	15	66
SAITO y COLS. (1963) (149)	8	100
HESS y COLS. (1964) (78)	5	20
GRAIG y SMITH (1965) (164)	30	87
FLEISHER y COLS. (1965) (163)	84	80
GRIFFITHS (1965) (53)	39	90
EKBOM y COLS. (1966) (165)	6	100
KRUSKEMPER y COLS. (1969) (166)	12	50
IZUMI (1971) (167)	58	87,5
AQUARON y COLS. (1971) (152)	24	95
CHERTOW y COLS. (1974) (168)	11	91
SOUFIR y COLS. (1975) (153)	32	95

TABLA nº 4

CREATINFOSFOKINASA SERICA EN EL HIPERTIROIDISMO

Enzima	Nº de casos	Resultado	%	Autores
CPK	22	N	100	KRUSKEMPER y COLS. (1969) (166)
CPK	10	N	100	EKBOM (1966) (165)
CPK	58	N	100	FLEISHER y COLS. (1965) (163)
CPK	13	N	100	ESCHAR y ZIMMERMAN (1967) (170)
CPK	27	N	100	PANGARO (1970) (169)
T o t a l	130	N	100	

TABLA nº 5

TRANSAMINASAS, LDH Y ALDOLASA SERICAS EN EL HIPERTIROIDISMO

Enzima	Nº de casos	Resultado	%	Autores
ALT	12	↑	33	KRUSKEMPER y COLS. (1969) (166)
ALT	38	↑	26	IZUMI (1971) (167)
AST	10	↑	33	KRUSKEMPER y COLS. (1969) (166)
AST	27	↑	18,8	IZUMI (1971) (167)
AST	12	↑	21	FLEISCHER y COLS. (1965) (163)
AST	27	N	100	PANGARO (1970) (169)
LDH	6	↑	33	KRUSKEMPER y COLS. (1969) (166)
LDH	144	N	100	IZUMI (1971) (167)
LDH	58	N	100	FLEISHER y COLS. (1965) (163)
LDH	27	N	100	PANGARO (1970) (169)
ALD	27	N	100	PANGARO (1970) (169)

TABLA nº 6

4. ESTUDIOS ELECTRONEUROMUSCULARES EN LAS ENFERMEDADES TIROIDEAS

La aplicación clínica de técnicas electrofisiológicas al estudio del sistema nervioso periférico, ha permitido profundizar en los últimos 20 años el conocimiento de las enfermedades neuromusculares.

El fundamento teórico de las técnicas neurofisiológicas de estudio del músculo (Electromiografía), y nervio periférico (Conducción nerviosa), es simple, y viene basado en el concepto de unidad motriz, para el primer caso, y en el análisis de la respuesta evocada, tras el estímulo supramaximal del nervio en el caso de la conducción nerviosa.

Las técnicas electromiográficas están orientadas fundamentalmente a la diferenciación entre procesos de origen denervativos y procesos de origen miopático. Las anomalías electromiográficas en las miopatías, son iguales tanto para las miopatías genéticamente determinadas, como adquiridas. Los cambios electromiográficos indican un estado patofisiológico y no un diagnóstico. En orden de importancia diagnóstica uno o más de los siguientes parámetros pueden ser anormales en los procesos miopáticos - BUCHTHAL y ROSENFALCK 1963 (177).

- 1ª - La duración media de los potenciales de unidad motora está disminuida en más del 20% de lo normal.

- 2^a - El porcentaje de morfologías polifásicas (más de 4 puntas), de los potenciales de unidad motora, está aumentada en más del 12% de todos los potenciales recogidos.
- 3^a - El territorio de unidad motriz (técnica con multielectrodo), está disminuido en más del 30% de lo normal.
- 4^a - La amplitud máxima entre los potenciales recogidos por unidad motriz, está disminuida en más de un 30% de lo normal.
- 5^a - El patrón de descarga a esfuerzo máximo de un músculo, muestra una interferencia (patrón interferencial), de amplitud disminuida (menos de 2 miliv.).
- 6^a - La amplitud media de los potenciales de unidad motriz recogidos, está reducida a menos del 35% de lo normal.

Los estudios de conducción nerviosa periférica están - orientados a determinar la función del nervio periférico para de tectar un posible componente neuropático, ya sea por afectación mielínica o por pérdida de axones (degeneración axónica). Los pa rámetros a estudiar se refieren por una parte a la determinación de la velocidad de conducción del impulso nervioso, y por otra -

TABLA N° 7a.- EMG-HIPOTIROIDISMO

Autores	N° de Pacientes	Potenciales de acción		↑ en la polifasia	Hiperirritabilidad	Fibrilación	Fasciculación
		↓ en la duración	↓ en la amplitud				
PIPERGER Y COLS. (1955) (70)	5	3	3	3			
ROSS Y COLS. (1958) (180)	1	0			1	0	0
WALDSTEIN Y COLS. (1958) (74)	20	7	7	14	14		
WILSON Y WALTON (1959) (23)	2	0	0	0	0	0	0
OZKER Y COLS. (1960) (97)	16				11	8	4
ASTRUM Y COLS. (1961) (36)	8	7	7	7	0	0	0
NICKEL Y COLS. (1961) (96)	5	+	5				
NORRIS Y PANNER (1966) (38)	1	1	1	0	0		
BERGOUIGNAN Y COLS. (1967) (24)	2	1	0	2			
FESSEL (1968) (40)	2	0	0	0	0	0	0
SALICK Y COLS. (1968) (39)	1	1		1	1	1	
HURWITZ Y COLS. (1970) (41)	1						
	64	31%	36%	42%	42%	14%	6%

parte al estudio de la morfología y amplitud del potencial evocado. Estos parámetros son estudiables en una doble función: motora y sensitiva MAJOR y LIBMAN 1962 (178). BUCHTHAL y ROSENFALCK 1966 (179), tanto las técnicas electromiográficas como los estudios de conducción nerviosa se han venido aplicando en los últimos 15 años, en el músculo y nervio de los enfermos hiper e hipotiroideos, en un intento de esclarecer las bases patológicas de los síntomas clínicos musculares que como hemos visto, se han venido detectando en estas enfermedades.

4.a. Estudios electrofisiológicos en el hipotiroidismo

Los estudios EMG en la miopatía hipotiroidea son escasos y bastante confusos en sus resultados. RAMSAY 1974 (89), ha revisado la literatura recogiendo 65 enfermos estudiados hasta el año 74 (Tabla 7a). Como puede apreciarse, la alteración EMG más importante es el aumento de la polifasia (42% de los casos estudiados), seguido de la disminución de la duración de los potenciales de unidad motriz (36% de los casos estudiados). Como hemos visto, ambos criterios son los dos más importantes encontrados en los procesos miopáticos. La disminución en la amplitud de los potenciales de unidad motriz constituye un criterio menor (el último), dentro de los llamados miopáticos, y en consecuencia, aunque en la tabla de RAMSAY 1974, ocupa el 36% de los casos estudiados, creemos no debe anteponerse en importancia a la disminución de la duración de los potenciales de unidad motriz.

Poco o nada es referido sobre otros criterios EMG importantes en los procesos miopáticos. El análisis de casos estudiados después de 1974, apenas añade nueva información SALICK y COLS. 1968 (39), ESTEBAN y GIMENEZ ROLDAN 1972 (86), PEARCE y AZIZ 1969 (46).

Un aspecto merece especial comentario; la llamada hiperirritabilidad muscular. En efecto, numerosos autores WALDSTEIN y COLS. 1958 (74), OZKER y COLS. 1960 (97), SALICK y COLS. 1968 (39), PEARCE y AZIZ 1969 (46), recogen una actividad de inserción aumentada a la movilización de la aguja e incluso salvas de alta frecuencia de morfología bizarra que por sus características electromiográficas han sido llamadas "seudomiotónicas" para diferenciarlas de la típica miotonía verdadera BUCHTHAL y ROSENFALCK 1963 (177).

La actividad de inserción aumentada y las salvas de alta frecuencia de tipo seudomiotónico no constituyen criterios específicos de miopatía y pueden encontrarse también en procesos denervativos. El término "seudomiotonia eléctrica" induce a confusión, especialmente al hablar de miopatía hipotiroidea. En efecto, hemos visto como una de las formas clínicas de miopatía hipotiroidea es la llamada seudomiotónica traduciendo el síntoma clínico de relajación muscular lentificada que confiere la impresión de proceso miotónico. Este síntoma no es propiamente miotónico ya que la expresión de una lentificación de todo el proceso contractil muscular, y en consecuencia conlleva contracción lentificada. Característicamente, los músculos con el "síntoma clí-

nico seudomiotónico" no presentan actividad eléctrica acompañante del fenómeno, así como tampoco existe actividad eléctrica en el fenómeno de rodete que también existe en ocasiones en la miopatía hipotiroidea LAMBERT y COLS. 1951 (56), WILSON y WALTON - 1959 (23), ESTEBAN y GIMENEZ ROLDAN 1972 (86), GIMENEZ ROLDAN y ESTEBAN 1973 (181). Las actividades de inserción aumentadas y posibles salvas de alta frecuencia se pueden encontrar en músculos de la miopatía hipotiroidea, pero nunca se encuentran en músculos en los que existe "seudomiotonia clínica". Las salvas de alta frecuencia también se han descrito en animales tiroitectomizados LAMBERT y SAYRE 1955 (182), pero estos animales no presentaban síntomas seudomiotónicos.

La diferenciación electromiográfica entre miotonia verdadera y salvas de alta frecuencia bizarras (seudomiotonia eléctrica), es fácil y bien definida ya que las variaciones en frecuencia de la descarga y las variaciones en la amplitud de los potenciales de descarga, solamente se encuentran en la miotonia verdadera BUCHTHAL y ROSENFALCK 1963 (177).

En los estudios EMG de los hipotiroideos existen otras alteraciones descritas en raros casos tales como fibrilaciones - SALICK y COLS. 1968 (39), SCARPALEZOS y COLS. 1973 (183), e incluso fasciculaciones OZKER y COLS. 1960 (97). Estas alteraciones, aunque son más características de los procesos denervativos han sido recogidos también en procesos miopáticos BUCHTHAL y ROSENFALCK 1963 (177).

En los últimos años, una serie de publicaciones han demostrado la posible afectación del sistema nervioso periférico - en el hipotiroidismo BASTROM 1975 (184). Los cuadros clínicos de neuropatía han venido pasando desapercibidos debido a varios factores. En primer lugar, la relativa benignidad o leve grado de afectación observable. En segundo lugar, el florido cuadro clínico mixedematoso que oculta las manifestaciones clínicas. En consecuencia, la apariencia puede ser subclínica y sólo el desarrollo y aplicación clínica de las técnicas modernas de estudio neurofisiológico de la conducción nerviosa han venido a demostrar la existencia de neuropatía en el hipotiroidismo.

En efecto, se distinguen en el hipotiroidismo dos tipos de padecimientos del sistema nervioso periférico: la mononeuropatía y la polineuropatía.

La mononeuropatía es la forma más común de complicación y fué descrita ya por MURRAY y SIMPSON en 1959 (99) y PURNELL y COLS. 1961 (185), referida al síndrome del tunel del carpo, frecuentemente bilateral, que pueden presentar los hipotiroideos. El mecanismo del síndrome es probable que se desarrolle al existir un excesivo depósito de agua en el perineuro y en el propio nervio, así como en el tejido intersticial que conforma el canal carpiano. Se desarrolla de esta forma una neuropatía compresiva por atrapamiento que mejora al tratar el hipotiroidismo. La clínica de dolores nocturnos irradiantes de muñeca a cara palmar de los tres primeros dedos de las manos y la posterior pérdida de fuerza y amiotrofia de la porción externa de la eminencia tenar,

constituyen la clínica de este proceso. El diagnóstico se basa - en el estudio de la conducción nerviosa a través del nervio mediano, demostrando una latencia distal prolongada, con potencial evocado de morfología polifásica y amplitud ligeramente reducida. La alteración es detectable primero sobre el componente sensitivo y posteriormente sobre el motor. En casos severos se observa denervación de los músculos tenares dependientes del mediano, - gran lentificación distal motora, potencial evocado sensitivo no detectable y posible lentificación proximal codo-muñeca, aunque de menor cuantía que la distal THOMAS 1960 (186), THOMAS y LAMBERT y CSEUZ 1967 (187).

La forma clínica de polineuropatía en el hipotiroidismo, ha sido sugerida por varios autores CREVASSE y LOGUE 1959 (188), NICKEL y COLS. 1961 (96), CREMER y COLS. 1969 (189). La conducción nerviosa de las fibras motoras y sensitivas de los nervios, además del mediano, puede estar significativamente baja. Especialmente en la porción distal mejorando en la situación eutiroides FINCHAM y CAPE 1968 (98), DYCK y LAMBERT 1970 (190), SCARPALEZOS y COLS. 1973 (183). Los estudios más completos son los realizados por DYCK y LAMBERT 1970 y sugieren una polineuropatía sensitivo motora de tipo fundamentalmente desmielinizante y de predominio distal.

4.b. Estudios electromiográficos en el hipertiroidismo

La miopatía secundaria a hipertiroidismo es considerada rara WALDENSTROM 1945 (74), hasta que los estudios EMG demostra-

ron que se encontraban alteraciones sugestivas de proceso miopático en el 50 - 80 % de pacientes hipertiroideos no seleccionados - HED y COLS. 1958 (103), RAMSAY 1965 (104).

En realidad, las alteraciones EMG del hipertiroidismo han venido describiéndose desde hace varios años (SANDERSON y ADEY 1949 (80), MILLIKAN y HAINES 1953 (69), BOSTROM y HED 1958 (191), WHITFIELD y HUDSON 1961 (102)), aunque los estudios electromiográficos cuantitativos son más recientes. RAMSAY 1974 (89), ha venido recogiendo su importante experiencia personal (RAMSAY 1974 (89)) y ha revisado los conocimientos de la literatura que resume en el cuadro 7b. Las alteraciones encontradas, en casi todos los casos, muestran un acortamiento en la duración de las unidades motrices y un aumento en la polifasia especialmente evidente en los músculos proximales (deltoides y recto femoral). Las alteraciones se normalizan tras el tratamiento del hipertiroidismo. La severidad de los cambios EMG está relacionada con el grado de debilidad y atrofia muscular pero no con la duración, pérdida de peso o grado de hipertiroidismo BUCHTHAL 1970 (192). El patrón de interferencia al esfuerzo máximo, suele ser normal y la amplitud media de los potenciales de unidad motriz en algunos casos se muestra reducida. Excepcionalmente se han evidenciado actividades espontáneas de fibrilaciones e incluso fasciculaciones, especialmente en músculos distales. PIPPERGER y COLS. 1955 (70), HED y COLS. 1958 (103), HARVARD y COLS. 1963 (108), RAMSAY 1965 (104), LUDIN y COLS. 1969 (109).

En la tabla siguiente nº 7b de RAMSAY 1974 (89), recogemos estos aspectos.

TABLA N° 7b.- EMG EN EL HIPERTIROIDISMO

N° pacientes		Patrón miopático EMG %	Características del EMG
PIPPERGER Y COLS. (1955) (70)	13	92,3	Potenciales de acción de breve duración y amplitud. Aumento de polifasia
MED Y COLS. (1958) (103)	17	100	En las áreas estudiadas, el 75-100 % de los potenciales son de breve duración o polifásicos
GIMLETTE (1959) (107)	40	-	Patrón "miopático" en la mayoría
HARVARD Y COLS. (1963) (108)	50	88	Unidades motoras de breve duración o polifásicas
SATOYOSHI Y COLS. (1963 a, b) (76,77)	39	61,5	No específica
YATES (1963) (193)	10	70	Potenciales de breve duración
RAMSAY (1965) (104)	54	92,6	Disminución estadística, en la duración del potencial e incremento de polifasia
LUDIN Y COLS. (1969) (109)	13	77	Disminución potencial de acción y aumento de polifasia

RAMSAY (1974)

Los estudios de conducción nerviosa en el hipertiroidismo se han descrito como normales RAMSAY 1965 (104), LUDIN y COLS. 1969 (109). Sin embargo, algunos autores han destacado los posibles componentes denervativos del músculo basándose en la existencia de fibrilaciones, fasciculaciones e incluso, en algún caso, aumento de la duración de unidades motrices en los músculos distales LUDIN y COLS. 1969 (109). No obstante, otros autores piensan que existe una posible polineuropatía en el hipertiroidismo. Es difícil, a la vista de los pocos casos recogidos, estar seguros de la existencia de tal polineuropatía ya que podría ser debida a otras causas coexistentes en el hipertiroidismo - GLUCKMAN y COLS. 1968 (194), ARNOULD y COLS. 1971 (195), CHOLLET y COLS. 1971 (196).

5. ESTUDIOS HISTOPATOLOGICOS

5.a. En el hipotiroidismo

. MICROSCOPIA OPTICA

Siguiendo a RAMSAY 1974 (89), recogemos a continuación en la tabla nº 8, las alteraciones encontradas en las fibras musculares de 33 pacientes con hipotiroidismo de los siguientes autores: HESSER 1940 (29), FOSTER y BARR 1944 (197), THOMASEN 1948 - (198), BREWER 1951 (34), BERKHEISER 1955 (199), MARSHALL y McCAUGHEY 1956 (35), ROSS y COLS. 1958 (180), WILSON y WALTON 1959 - (23), AMSTROM y COLS. 1961 (36), NICKEL y COLS. 1961 (96), NORRIS

y PANNER 1966 (38), BERGOUIGNAN y COLS. 1967 (24), FESSEL 1968 - (40), SALICK y COLS. 1968 (39), HURWITZ y COLS. 1970 (41).

	Número	%
Pacientes	33	100
Necrosis focal	20	61
Basofilia focal de las fibras	14	42
Vacuolización de las fibras	5	15
Variación diámetro de las fibras	5	35
Presencia mucoproteinas	11	33
Aumento núcleos subsarcolemmáticos	15	45
Núcleo en posición central	13	39
Halo perinuclear	1	3
Hiperplasia nuclear	9	27
Infiltración linfocítica	6	18
Engrosamiento del tejido conectivo	2	6

TABLA N° 8 de RAMSAY 1974 (89)

Como puede verse, la alteración más frecuente corresponde a la necrosis de las fibras, que traduce un estado degenerativo y afecta al 61% de los casos. ASTROM y COLS. 1961 (36), señalan la presencia de alteración segmentaria de las fibras musculares con hialinización, degeneración granular y vacuolas. Las fibras mayores median de 90 a 100 micras de diámetro, mostrando cambios

estructurales que consistían en un aumento de la densidad de granulación citoplasmática, junto con pérdida de la estriación miofibrilar NICKEL y COLS. 1961 (96). Para SALICK y COLS. 1968 (39), los diámetros de las fibras van desde 20 a 115 micras, tomando como diámetro control 45 micras, no obstante AMSTROM y COLS. 1961 (36), han encontrado fibras de 15 micras de diámetro. La distribución de las fibras grandes y pequeñas del músculo es irregular. A la vez que el tamaño es variable, la forma poligonal tiende a redondearse.

SPIRO y COLS. 1970 (43), han descrito en un cretino de tres años y medio atrofia predominante de las fibras tipo I, anomalías en la actividad enzimática oxidativa, acúmulos de glucógeno en el área subsarcolémica y distensión del retículo endoplásmico. Después del tratamiento, el músculo era normal tanto microscópicamente como histoquímicamente.

HURWITZ y COLS. 1970 (41), tras estudio histoquímico de 4 biopsias de músculo en un paciente hipotiroideo, encontraron disminución de la actividad de la alfa-glucosidasa, normalidad en la actividad de lactato y succínico deshidrogenasa. No hubo evidencia de ningún trastorno en el almacenamiento de glucógeno. Como alteraciones nucleares, destacan el incremento en el número de éstos en la región subsarcolémica, correspondiente al 45%. En el 39% se encontraron en el centro de las fibras disponiéndose en formas de cadenetas y en el 27% los núcleos eran hiperplásicos. Los cambios nucleares y la basofilia sarcoplasmática sugieren el origen de una nueva regeneración muscular.

PEARCE y AZIZ 1969 (46), encontraron una marcada vacuolización de las fibras de gran diámetro. Las vacuolas se localizaban principalmente en la parte central de las miofibrillas, como vacías o conteniendo restos granulares y fagocitos. Pequeños gránulos de lipofucsina fueron observados alrededor de los núcleos en la región subsarcolémica NORRIS y PANNER 1966 (38).

La presencia de mucoproteínas ha sido descrita por WATSON y PEARCE 1947 (200). Infiltraciones similares compuestas de mucopolisacáridos han sido encontradas por BERHEISER 1955 (199), en el esternocleidomastoideo y por BREWER 1951 (34) en la lengua y miocardio.

ASBOE-HANSEN y COLS. 1952 (201), encontraron depósitos -
crecientes de masas subsarcolémicas de forma semilunar en los -
cortes transversales y de espiral, en los cortes longitudinales -
en 1 de cada 7 pacientes con hipotiroidismo. KISCHEINER 1962 -
(202), describió lesiones similares en 6 de cada 10 músculos -
biopsiados de pacientes hipotiroideos. También SPIRO y COLS. 1970
(43), los han encontrado en niños cretinos. Para ASBOE-HANSEN y
COLS. 1952 (201), este material está formado por ácidos mucopolisacáridos.

BERGOUIGNAN y COLS. 1967 (24), encontraron fibras anulares en sus dos pacientes. Esto puede ocurrir en el músculo normal, concretamente en el gastrocnemio, así como en distrofias -

musculares y miotónicas BETHLEM y WIJNGAARDEN 1963 (203). LAPRESLE y FARDEAU 1965 (204), encontraron fibras anulares en 5 de 13 pacientes con miopatía hipotiroidea. Es difícil conocer el significado de estas fibras anulares en el hipotiroidismo, pero es posible, como dice RAMSAY 1974 (89), que pueda relacionarse con las propiedades mecánicas peculiares de los músculos en estos pacientes.

Un foco de infiltración crónica intersticial, ha sido descrito por FESSEL 1968 (40), en uno de sus tres casos. GARCIN y BERTRAND 1935 (205), describieron un paciente que además de los cambios degenerativos y regenerativos, presentaba una infiltración masiva de histiocitos. RIMBAUD y PASSOVANT 1947 (13), encuentran en uno de sus casos una marcada infiltración de linfocitos.

Recientemente, MCKERAN y COLS. 1975 (206), han estudiado 6 pacientes con miopatía hipotiroidea, antes y durante tratamiento con L-Tiroxina, realizando biopsias seriadas. Mediante técnicas histoquímicas han encontrado atrofia de fibras tipo II, más marcada en 3 casos, siendo éstos lo que tenían un mayor grado de miopatía. La anormalidad se corrigió tras el tratamiento, excepto en un caso que aún después de dos años con tratamiento, la atrofia de fibras tipo II no se había recuperado.

Miopatía hipotiroidea. Estudio al microscopio electrónico

Como dice BERGOUIGNAN y COLS. 1967 (24), la microscopía - electrónica ayudada de la histoquímica aporta conocimientos importantes sobre la contracción muscular, hecho que incita al investigador al estudio de las miopatías hipotiroideas desde este campo ultraestructural. No obstante, existe poca información respecto a los hallazgos ultraestructurales de la miopatía hipotiroidea, siendo a nuestro juicio GORI y COLS. 1971 (45), el que ofrece una perspectiva más amplia.

HORWITZ y COLS. 1970 (41), encontraron degeneración focal miofibrilar y engrosamiento del sarcolema. NORRIS y PANNER 1966 (38), no encuentran ninguna alteración en el sarcolema ni en el retículo sarcolémico. No obstante, describieron cambios en áreas difusas, que consistían en aumento del número de núcleos subsarcolémicos y migración de éstos hacia el centro de la fibra. Los nucleolos eran prominentes en algunos núcleos. Encontraron ausencia de miofilamentos y rodeando a muchos de los núcleos subsarcolémicos existían grupos de mitocondrias y gránulos de lipofucsina. Las áreas de basofilia sarcoplásmica observadas a microscopía óptica, ultraestructuralmente representaban segmentos localizados de desorganización estructural total. Los miofilamentos se hallaban desordenados y sólo había restos fibrilares. No existía evidencia de regeneración muscular, a pesar de que la basofilia sarcoplásmica ha sido considerada como indicación del aumento -

del ácido ribonucleico, el cual acompaña a la regeneración muscular ADAMS y COLS. 1962 (87). NORRIS y PANNER 1966, no encontraron aumento de ribosomas ni miofilamentos inmaduros en estas áreas. En otras áreas había una pérdida irregular de miofilamentos que eran reemplazados en algunos puntos por glucógeno. Según RAMSAY 1974 (89), la infiltración por glucógeno puede ser responsable de la desorganización y pérdida de los miofilamentos. En las áreas con cambios miofibrilares GODET-GUILLAIN y FARDEAU 1970 (207), han observado dilataciones o proliferaciones del retículo sarcoplásmico, llegando a formar "complejos tubulares".

NORRIS y PANNER 1966 (38), encontraron que un pequeño porcentaje de mitocondrias, presentaban inclusiones y disposición anormal de las crestas mitocondriales. Las inclusiones sólo fueron observadas en la biopsia que precedía al tratamiento, mientras que la disposición anormal de las crestas mitocondriales se encontró antes y después del tratamiento con hormona tiroidea. Las inclusiones eran densas, redondeadas y de apariencia lipídica. Las disposiciones anormales de las crestas variaron desde las formas cuadradas a las lineales y paracristalinas. Estas configuraciones anormales mitocondriales se encontraron más frecuentemente en los grupos de mitocondrias que se situaban alrededor del núcleo. No existía ninguna relación entre las áreas donde se hallaban estas mitocondrias y las que mostraban pérdida de miofilamentos.

Las mitocondrias muestran cambios estructurales. Así -
GODET-GUILLAIN y FARDEAU 1970 (207), han demostrado en el inte--
rior de las crestas mitocondriales cuerpos rectangulares, com---
puestos por 4 hojas paralelas unidas transversalmente. PALACIO y
COLS. 1975 (155), han comprobado este tipo de cuerpos en un caso
de miopatía hipotiroidea. Otro tipo de inclusiones mitocondria--
les, más amorfas, se han encontrado por GODET-GUILLAIN y FARDEAU
1970 (207). Es muy difícil saber que significan estos cambios mi--
tocondriales ya que han sido encontradas disposiciones similares
de las crestas por LUFT y COLS. 1962 (208), en un caso de hiper--
metabolismo no tiroideo y por GUFTAFFSON y COLS. 1965 (209), en
ratas hipotiroideas y también hipertiroideas.

Gránulos de Lipofucsina en cuantía importante han sido -
observados por NORRIS y PANNER 1966 (38), localizándose princi--
palmente bajo el sarcolema y alrededor del núcleo y menos fre---
cuentemente en zonas más profundas de las fibras. La apariencia
de los gránulos es variable, la mayoría presentaban una membrana
delimitante y en su interior partículas densas, gotas lipídicas
y fibrillas cortas de origen desconocido. Al encontrar estructu--
ras similares en el interior del citoplasma de los macrófagos in--
tersticiales, sugirieron la posibilidad de que algunos de los -
gránulos de lipofucsina habían sido expulsados de las células -
musculares. Curiosamente, tras tratamiento con hormona tiroidea,
demostraron la persistencia de numerosos gránulos de lipofucsina
con gotas lipídicas muy prominentes, careciendo del componente -
fibrilar observado en la biopsia que precedía al tratamiento.

BERGOUIGNAN y COLS. 1967 (24), en dos enfermos hipotiroideos observaron abundantes miofibrillas en anillo situadas en la periferia de la fibra que adoptaban una dirección aberrante en todos los planos del espacio; salvo este hallazgo no presentaban ninguna anomalía estructural. Encuentran acortamiento de los sarcómeros y estrechamiento de la banda Z. Al igual que NORRIS y PANNER 1966 (38), encontraron que algunos sarcómeros periféricos se hallaban desintegrados y sus restos los constituían mitocondrias, partículas de glucógeno e inconstantes estructuras filamentosas. No encontraron cambios en las mitocondrias, retículo sarcoplásmico ni en el sarcolema. En los núcleos no observaron otra anomalía que las descritas por microscopía óptica.

No se han encontrado anomalías en las placas motoras por NORRIS y PANNER (38), ni por GODET-GUILLAIN y FARDEAU 1970 (207).

GORI 1971 (45), observó abundantes mitocondrias que podrían ser pequeñas y densas; irregularidades en las líneas Z y de sorganización de los miofilamentos, cuyo número disminuido podría originar atrofia fibrilar. El sistema retículo endoplásmico y el sistema T estaban alterados, existiendo acúmulos de glucógeno y modificaciones en las células satélites. Todas estas alteraciones eran más frecuentes e intensas en las fibras blancas.

Experimentalmente, GUSFAFFSON y COLS. (209), en ratas hipotiroideas tras tratamiento con I_{131} , han encontrado alteraciones

nes mitocondriales. Las mitocondrias estaban aumentadas de tamaño y número, haciéndose el incremento numérico en la región perinuclear y entre las fibrillas. Algunas presentaban elongaciones que comprendían varios sarcómeros. Estas mitocondrias así como las localizadas en las regiones interfibrilares tenían un aumento relativo de crestas en su matriz. Estas crestas se ordenaban paralelamente, presentando algún abultamiento debido al desplazamiento en zig-zag de las crestas. Los ángulos agudos de las crestas parecían anastomosarse formando áreas anulares. El aparato mitocondrial del músculo era 1,5 veces mayor de lo normal.

Respecto al significado de estos cambios estructurales, es difícil pronunciarse, ya que en los pacientes de NORRIS y PANNER 1966 (38), y de BERGOUIGNAN y COLS. 1967 (24), muchos de los cambios estructurales persistieron tras el tratamiento tiroideo. Para SPIRO y COLS. 1970 (43), las alteraciones musculares de los hipotiroideos, tanto en su grado como en su variedad, dependen de la intensidad y duración de la deficiencia hormonal. Para NORRIS y PANNER 1966 (38), no existe correlación entre las manifestaciones musculares y el grado de hipofunción tiroidea.

En general, las alteraciones musculares de los pacientes hipotiroideos no son específicos de esta enfermedad IVERSEN y COLS. 1953 (210).

ADENDUM;

La frecuencia de fibras anulares en la miopatía hipotiroidea, ha sido señalada anteriormente por LAPRESLE y FARDEAU -

1965 (204), en 5 de 13 miopatías hipotiroideas, su significación al igual que la formación de masas sarcoplásmicas no se han establecido. BETHLEM y VAN VIJNGAARDEN 1963 (203), tras un estudio sistemático, encuentran fibras en anillo y masas sarcoplásmicas en un gran número de afecciones neuro-musculares, pero son sobre todo frecuentes en las distrofias miotónicas y en afecciones pseudo-miotónicas, presumiendo que alguna relación puede tener entre las reacciones mecánicas y las alteraciones estructurales de estos músculos.

5.b. En el hipertiroidismo

ASKANAZY en 1898 (81), escribió ya acerca de las alteraciones anatomopatológicas de los músculos en esta entidad. Estudió 4 casos de necropsia con detalle y estableció que una de las características más preeminentes de este trastorno era la "lipomatosis generalizada" en la que grupos de células grasas se infiltraban entre los haces musculares y a veces incluso entre las fibras musculares aisladas. Los músculos mostraban un color rojo pálido. Desde el punto de vista microscópico además de la infiltración grasa existían atrofia de las fibras musculares con una disminución global de sus diámetros que algunas fibras llegaban hasta casi la desaparición total del sarcolema. Estos hallazgos iniciales: atrofia de fibras musculares en grado diverso, infiltración grasa igualmente de cuantía variable, y en otros casos normalidad histológica, son los hechos básicos reseñados en la -

literatura y confirmado por diversos autores: MORGAN y WILLIAMS 1940 (211), THORN y EDDER 1946 (66), QUINN y WORCESTER 1951 (67), HED y COLS. 1958 (103), GIMLETTE 1959 (107), WITFIELD y HUDSON - 1961 (102), HARVARD y COLS. 1958 (108), SATOYOSHI y COLS. 1963 a, b (76,77), RAMSAY 1966 (105), ENGEL 1966 (82), y ADAMS y COLS. 1975 (87).

ASBOE-HANSEN y COLS. 1952 (201), encontraron tras fijación en formol y tinciones rutinarias, que los músculos de 10 pacientes con exoftalmos progresivo y de 21 pacientes con hipertiroidismo, eran rigurosamente normales. Sin embargo, tras la fijación en acetato básico de plomo, se observó en la sección transversal estructuras semilunares subsarcolémicas o medias-lunas, - en las muestras de músculos de todos los pacientes con exoftalmos y en 9 de los 21 con hipertiroidismo. En las secciones longitudinales, observaron áreas filiformes siguiendo el eje longitudinal de las fibras que mediante tinciones adecuadas, correspondería a un mucopolisacárido ácido parecido a la hialuronidasa. GIMLETTE 1959 (107), HARVARD y COLS. 1963 (108), ni ADAMS y COLS. 1975 (87), no han demostrado en casos de miopatía tirotóxica las semilunas de ASBOE-HANSEN y COLS; utilizando las mismas técnicas de fijación y tinción que dicho autor utilizara. Igualmente, la llamativa infiltración de células grasas encontrada inicialmente por ASKANAZY 1898 (81), no ha sido encontrada posteriormente. De esta forma, ADAMS y COLS. 1975 (87), sugieren como probable, que los enfermos de ASKANAZY tuviesen alguna otra enfermedad muscular como degeneración de Zenker o polimiositis; resumen dichos -

autores que en el hipertiroidismo, las lesiones histológicas musculares van desde la normalidad a grados variables de atrofia de las fibras, pequeños focos de degeneración en las fibras y discreta infiltración por células grasas. En ratas a las que experimentalmente se les hace hipertiroideas, GERING y MITTELBACH 1968 (212), han encontrado atrofia de fibras tipo I.

Los estudios ultraestructurales de PEARCE 1963 (213), ENGEL 1966 (82) y TSUJIHATA 1969 (214), añaden información adicional a las anteriores. En primer lugar, existe hipertrofia mitocondrial que pueden alcanzar hasta el tamaño de 4 micras; muchas de las mitocondrias presentan alteradas sus crestas y sustituidas por material amorfo, gránulos o fragmentos membranosos. Estos fragmentos membranosos se ven a veces fuera de las mitocondrias como si fuesen liberadas o producidas por degeneración de las mitocondrias. El hallazgo de grandes mitocondrias, ha sido puesto en relación con el aumento del consumo de oxígeno muscular en el hipertiroidismo. Un segundo hallazgo ultraestructural es la paradójica disminución de mitocondrias en regiones circunscritas de las fibras musculares, a menudo asociadas a degeneración miofibrilar focal que comienza en el disco Z. Otro tercer tipo de alteración, consiste en la dilatación focal del sistema tubular transversal; normalmente, este sistema funciona conduciendo el potencial de acción desde la superficie de la membrana a las porciones más internas de la fibra muscular ENGEL 1966 (82). Las fibras tipo I están más afectadas que las II. Algunas fibras presentan depósito de glucógeno subsarcolémico. Ninguno de los -

hallazgos ultraestructurales son específicos de la miopatía hipertiroidea, ya que como ENGEL y MACDONALD 1970 (215) afirman, - rara vez los hallazgos ultraestructurales son específicos de alguna miopatía. Aunque es incierto que los hallazgos ultraestructurales puedan por sí mismos explicar la debilidad muscular, es interesante como afirma ENGEL 1972 (101) "que la debilidad muscular pueda tener un substrato morfológico".

IV. MIOPATIA TIROIDEA EXPERIMENTAL

A - HIPOTIROIDEA

La rata tiroidectomizada presenta disminución de la actividad espontánea y una resistencia a la fatiga disminuida, estos hechos fueron en principio atribuidos al sistema nervioso central, ya que se corregía con anfetaminas y no con dinitrofenol, según observaciones de PASSOUANT y FONTAINE 1951 y 1954 (216, 217), y MUSAJO 1958 (218). Sin embargo, SCHWARTH 1956 (219), tras estímulo del músculo gastronecmio, observó una fatigabilidad rápida que no era corregida por las anfetaminas, hechos que apoyaban el origen muscular.

HOFFMAN 1953 (220), INGOL 1957 (221) y OPPENHEIMER y COLS. 1964 (222), trabajando con ratas y conejos tiroidectomizados, demostraron que los tiempos de contracción y relajación mus

culares estaban alargados. LAMBERT y SAYRE 1955 (182), en cone--
 jos tiroidectomizados demostraron alteraciones electromiográfi--
 cas y la aparición de una miopatía progresiva entre 4 y 8 sema--
 nas de la ablación tiroidea, que se traducía histológicamente -
 por la aparición de una filtración lipídica intersticial del mús-
 culo, alteración del tamaño de las fibras y de la districución -
 de los núcleos. Estas alteraciones histológicas desaparecían -
 tras la administración de triyodotironina: ASTROM 1961 (36), -
 HOCH 1962 (223), TATA 1964 (224).

No existe correlación entre los estudios enzimáticos sé-
 ricos en el hipotiroidismo humano y los estudios en animales de
 laboratorio. Mientras en los humanos es muy frecuente la eleva--
 ción de la CPK y menos frecuentemente de otros enzimas, en la ra-
 ta tiroidectonizada, no se eleva este enzima NUTTAL 1968 (225).
 A nivel del músculo cardíaco, la actividad de la CPK por gramo -
 de tejido húmedo, está igualmente disminuida, tanto en la rata -
 tiroidectomizada como tratada con tiroxina: BERTOLINI y QUARTO -
 1958 (226).

Alteraciones histológicas además de las señaladas, han -
 sido estudiadas por DEN HARTOG y COLS. 1968 (227), en conejos ti-
 roidectomizados consistentes en la pérdida de la diferenciación
 normal entre las fibras tipo I y tipo II, fenómeno que sucede en
 algunas distrofias musculares, pero con la diferencia de que es-
 tas últimas no revierten tras tratamiento con tiroxina. Altera--
 ciones estructurales mitocondriales han sido encontradas por PE-

LLEGRINO y COLS. 1963 (228), GUSTAFFSON y COLS. 1965 (209) y GORI y COLS. 1971 (45), si bien estas alteraciones ocurren tanto - en el animal tiroidectomizado como tirotóxico.

En resumen, el déficit tiroideo experimental determina - de forma constante lesiones musculares que desde el punto de vista histológico reproducen la miopatía tiroidea humana, siendo variadas e inespecíficas. La mayoría de los estudios experimenta--les, por otro lado escasos, han aportado hallazgos fundamental--mente histológicos.

B - HIPERTIROIDISMO

En el animal de experimentación, la inducción de tirotoxicosis, tras la administración de tiroxina o de TSH, conlleva a la inducción de una miopatía con alteraciones del músculo esque--lético: DOBYNS y WILSON 1954 (136) y BOLLET y COLS. 1961 (229), y se piensa que la alteración es primariamente muscular, más que a nivel de la unión neuromuscular: GIMLETTE 1959 (107), SANDER--SON y ADEY 1949 (79) y KITE y COLS. 1954 (230). Muestras de tejido muscular de animales hechos hipertiroideos con tiroxina, consumen más oxígeno que los músculos normales, McEACHERN 1935 (231).

Respecto a los enzimas musculares séricos, hay discusio--nes. En efecto, en el humano, FLEISHER y McCONAHEY 1965 (163), - HESS y COLS. 1964 (78) y PANGARO 1970 (169), demuestran valores disminuidos de CPK, mientras que SATOYOSHI y COLS. 1963a (76), -

encuentran elevado este enzima. Experimentalmente, este aspecto también es poco claro, ya que existen en los mamíferos diferencias especie-específicas: SZEPESI y FREEDLAND 1969 (232), LEE y COLS. 1970 (233), NOLTE y COLS. 1972 (234).

En estudios fisiológicos recientes, DENYS y HOFMANN 1972 (235), TAKAMORI y COLS. 1971 (236), han demostrado anormalidad en el mecanismo contractil muscular del estado hipertiroideo. DENYS y HOFMANN 1971 (235), encontraron que las tiras de diafragma de rata tirotóxica se contraían más rápido que lo normal, pero tras la estimulación eléctrica se producía una tensión tetánica más baja que en ratas normotiroideas, produce contracciones musculares más débiles que las ratas normotiroideas. Estos hallazgos pueden indicar una depleción o una utilización inadecuada de los compuestos almacenados de alta energía en el músculo tirotóxico. Los estudios electrofisiológicos en humanos de TAKAMORI y COLS. 1971 (236), muestran un acortamiento en la duración de la contracción activa.

Los estudios bioquímicos en la miopatía tirotóxica humana, confirman una disminución significativa en Creatín fosfato y ATP en el músculo, SATOYOSHI y COLS. 1963a (76), y así mismo de potasio, SATOYOSHI y COLS. 1963a(76) y MURAKAMI 1964 (237), aunque STAFFURTH y THOMPSON 1965 (238), no han demostrado esta depleción muscular de potasio. La síntesis protéica está descendida tras dosis altas de tiroxina, y el contenido protéico de los órganos es menor, habiéndose comprobado en fragmentos de biopsia.

hepática humana por NIKKILA y PITKANEN 1959 (239) y experimentalmente en músculo de rata tirotóxica por FERRINI y COLS. 1959 (240). HOCH y LIPMAN 1954 (241), observaron desacoplamiento de la fosforilación oxidativa e hinchazón mitocondrial "in vitro", sin embargo, posteriormente se han puesto varias objeciones a estos hallazgos, que en un principio habían sido considerados importantes ya que permitirían explicar sobre esa base la debilidad muscular, en efecto, en primer lugar: las mitocondrias musculares no mostraron hinchazón en el hipertiroidismo, aunque sí aumento del consumo de oxígeno, TAPLEY y COOPER 1956 (242), en segundo lugar ERNSTER y COLS. 1959 (243) encontraron una muy discreta disminución del cociente P:O en mitocondrias humanas de músculos tirotóxicos y finalmente STOCKER y COLS. 1968 (244), encontraron un cociente respiratorio normal y fosforilación acoplada en mitocondrias aisladas de músculo tirotóxico humano. Como ya hemos comentado con anterioridad GERING y MITTELBAACH 1968 (212), en ratas hechas hipertiroides han encontrado atrofia de fibras tipo I.

Desde el punto de vista ultraestructural existe también información. Mientras las mitocondrias aisladas del cerebro, bazo y testes de animales tirotóxicos no presentan hipertrofia ni aumento del consumo de oxígeno, las mitocondrias del músculo esquelético, corazón, riñón e hígado presentan ambos fenómenos TAPLEY y COOPER 1956 (242), GUSTAFFSSON y COLS. 1965 (209) en ratas. ENGEL 1966 (82) y TSUJIHATA 1969 (214) en humanos, han descrito idénticos hallazgos.

hepática humana por NIKKILA y PITKANEN 1959 (239) y experimentalmente en músculo de rata tirotóxica por FERRINI y COLS. 1959 (240). HOCH y LIPMAN 1954 (241), observaron desacoplamiento de la fosforilación oxidativa e hinchazón mitocondrial "in vitro", sin embargo, posteriormente se han puesto varias objeciones a estos hallazgos, que en un principio habían sido considerados importantes ya que permitirían explicar sobre esa base la debilidad muscular, en efecto, en primer lugar: las mitocondrias musculares no mostraron hinchazón en el hipertiroidismo, aunque sí aumento del consumo de oxígeno, TAPLEY y COOPER 1956 (242), en segundo lugar ERNSTER y COLS. 1959 (243) encontraron una muy discreta disminución del cociente P:O en mitocondrias humanas de músculos tirotóxicos y finalmente STOCKER y COLS. 1968 (244), encontraron un cociente respiratorio normal y fosforilación acoplada en mitocondrias aisladas de músculo tirotóxico humano. Como ya hemos comentado con anterioridad GERING y MITTELBAACH 1968 (212), en ratas hechas hipertiroideas han encontrado atrofia de fibras tipo I.

Desde el punto de vista ultraestructural existe también información. Mientras las mitocondrias aisladas del cerebro, bazo y testes de animales tirotóxicos no presentan hipertrofia ni aumento del consumo de oxígeno, las mitocondrias del músculo esquelético, corazón, riñón e hígado presentan ambos fenómenos TAPLEY y COOPER 1956 (242), GUSTAFFSSON y COLS. 1965 (209) en ratas. ENGEL 1966 (82) y TSUJIHATA 1969 (214) en humanos, han descrito idénticos hallazgos.

Respecto a las otras formas de hipertiroi^oidismo con afectación muscular, comentaremos brevemente algunas peculiaridades. ENGEL 1961 (245) para ver la diferencia entre la parálisis periódica hipokalémica y la PPT, hizo hipertiroideo con T_3 y después con TSH a un paciente con parálisis periódica hipopotasémica, observando que no empeoraba su parálisis con la tirotoxicosis yagrogénica, pero sí cuando volvía al estado eutiroideo tras supresión de T_3 o TSH. Además, ambos tipos de parálisis ante la administración intraarterial de epinefrina se comportaron de distinta forma, mientras en la forma hipokalémica aparecía una parálisis precozmente, ésto no sucedía así en la PPT, ENGEL y COLS. - 1965 (246), ENGEL 1972 (101), deduciendo estos autores que la anormalidad básica metabólica debe ser distinta en ambos tipos de parálisis periódica. Un estudio experimental humano, ha sido realizado también por ENGEL 1961 (125), para ver la relación entre la miastenia y el hipertiroidismo: en miasténicos inicialmente eutiroideos, se les administró T_3 o TSH hasta hacerles hipertiroideos, empeorando en ambos casos la miastenia, el efecto de la TSH se bloqueaba al administrar yoduro sódico, deduciéndose - que el efecto era la hormona tiroidea y no la TSH per se lo que empeoraba la enfermedad.

PATOGENIA DE LA MIOPATIA ASOCIADA A DISFUNCION TIROIDEA

V. PATOGENIA DE LA MIOPATIA ASOCIADA A DISFUNCION TIROIDEA

El músculo esquelético requiere para el normal mantenimiento de su estructura y función, de una normofunción tiroidea. De tal forma que como veíamos anteriormente, cuando existe hiperfunción tiroidea, aparecen atrofia y debilidad musculares. Por otro lado, ante un estado de hipofunción tiroidea, se desarrolla una situación de debilidad, contracción y relajación muscular anormal y a veces atrofia o hipertrofia muscular. De ésto se deduce que el factor fundamental determinante de ambas situaciones es el exceso o defecto de hormonas tiroideas. Esto es, en resumen, lo que hoy podemos afirmar. A continuación revisaremos la patogenia de la miopatía hipotiroidea e hipertiroidea.

A - MIOPATIA HIPOTIROIDEA

En teoría, podrían incriminarse dos factores: la TSH y las hormonas tiroideas. La miopatía hipotiroidea se presenta tanto con niveles de TSH elevados, en los casos de hipotiroidismo primario, como con niveles de TSH descendidos, casos de hipopituitarismo o de afectación hipotalámica, razón por la que el factor TSH no debe ser considerado en la patogenia de la miopatía. El otro factor son niveles descendidos de hormonas tiroideas que podrían actuar por diferentes mecanismos. Uno es la hipotermia; así WAAL-MANNING 1969 (247) ha demostrado que la hipotermia prolonga el tiempo de duración del reflexograma aquileo. En el hipo

tiroidismo LAMBERT y COLS. 1951 (56) han demostrado que la discreta disminución de la temperatura muscular no es suficiente para explicar la prolongación del reflejo aquileo presente en el hipotiroidismo. BUCHTHAL 1957 (248) ha señalado que el enfriamiento del músculo tiende a prolongar el tiempo medio de duración del potencial de acción medido electromiográficamente; mientras que, lo comunmente encontrado en el hipotiroidismo es todo lo contrario, es decir: potenciales de duración acortada. Por todo lo dicho parece que los cambios de la temperatura corporal son de escasa importancia en cuanto a la sintomatología muscular del hipotiroidismo.

Es bien conocida la importancia que tienen el sodio y potasio para el mantenimiento del potencial de las membranas musculares. Se ha estudiado la potasemia en el hipotiroidismo, que es normal, AIKAWA 1941 (249). Respecto a la sodemia, se ha demostrado aumento de la sodemia total y del volumen del espacio extracelular, mientras que el sodio sérico está descendido, ésto es una hiponatremia dilucional: AIKAWA 1941 (249), SANDERS 1962 (250). El calcio iónico, al igual que el magnesio que juegan un papel fundamental en la concentración muscular, parecen no estar alterados en el síndrome miotiroideo.

Los estudios ultraestructurales, tanto a nivel de M.E. como a nivel bioquímico, han permitido aducir nuevas hipótesis. GUSTAFSSON y COLS. 1965 (209) en el hipotiroidismo experimental en ratas, encuentran mitocondrias en número y tamaño aumentadas.

HOCH 1967, 1968 (251,252) demuestra que las mitocondrias de ratas hipotiroideas contienen solamente el 20% de la tiroxina normal y que su respiración está muy deprimida. TATA y COLS. 1963 - (253) confirman una disminución de los enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial y secundariamente una disminución de la síntesis protéica. MALEY 1957 (254) y KADENBACH 1966 (258) señalan una disminución de los citocromos b y c en las mitocondrias de las ratas hipotiroideas. El resultado neto de un déficit de hormona tiroidea sobre la mitocondria del músculo esquelético, es la disminución en la producción de ATP. La función sarcotubular puede estar también afectada en el hipotiroidismo, así PETER y COLS. 1970 (259) encuentran una captación lenta del calcio por las vesículas sarcotubulares en las ratas hipotiroideas. Como el músculo se contrae por la defosforilación del ATP inducida por el calcio, que produce el entrecruzamiento actina-miosina, al estar este mecanismo alterado, una consecuencia de esta alteración sería la debilidad, sin embargo, no deja de ser una hipótesis.

B - MIOPATIA HIPERTIROIDEA

1. Miopatía tirotóxica

En teoría se deberían considerar tres factores en la patogenia de la miopatía: TSH, LATS y hormonas tiroideas elevadas. La TSH, descendida en el hipertiroidismo, queda descartada. En segundo lugar, el LATS (long-acting-stimulating hormone) que se

ha demostrado en el 90% de los pacientes con enfermedad de GRAVES, BLUM y COLS. 1967 (260), una inmunoglobulina que se comporta como un auténtico anticuerpo responsable de la excesiva producción de hormona tiroidea, HETZEL 1968 (261). Sin embargo, la miopatía revierte una vez controlado el hipertiroidismo, aunque persistan en suero niveles altos de LATS: KRISS y COLS. 1964 (262), por lo que es difícil incriminar a esta sustancia como agente causal de la miopatía. Uno se encuentra finalmente frente a la excesiva producción de hormonas tiroideas como causa de debilidad muscular. El mecanismo por el cual el exceso de hormona tiroidea induciría la miopatía no está aclarado. Así, SATOYOSHI Y COLS. 1963a (76), han encontrado una disminución del potasio intramuscular en hipertiroides, al igual que señala MURAKAMI 1964 (237), sin embargo, STAFFURTH y THOMPSON 1965 (238) no encuentran esta alteración. En 1954 cuando HOCH y LIPMANN (241) observaron que la tiroxina producía hinchazón mitocondrial y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa "in vitro", la explicación de la debilidad muscular parecía evidente. Sin embargo, posteriormente han surgido varias objeciones frente a que este mecanismo fuese importante en la miopatía tirotóxica. En primer lugar, las mitocondrias del músculo hipertiroides no se hinchan en presencia de tiroxina, sino que aumenta la captación de oxígeno (por miligramo de proteína) según TAPLEY y COOPER 1956 (242), TAPLEY 1964 (263). En segundo lugar, ERNSTER y COLS. 1959 (243) encontraron una muy discreta disminución en el cociente P:O, trabajando en mitocondrias aisladas de músculo humano hipertiroides. Finalmente, STOCKER y COLS. 1968 (244) encontraron un cociente -

respiratorio normal y una fosforilación acoplada en mitocondrias de músculo humano hipertiroideo. SATOYOSHI y COLS. 1963a (76) - han demostrado una disminución de creatina fosfato y ATP en el - músculo humano hipertiroideo, lo que unido a la inhibición de la cretinkinasa producida por el exceso de tiroxina, ASKONAS 1951 - (264), son factores que condicionan la síntesis de fosfocreatina y que podría explicar la debilidad muscular. Realmente, en estos momentos, desconocemos cual es el mecanismo básico que explique - la debilidad en la miopatía tirotóxica.

2. Parálisis periódica tirotóxica (PPT)

El mecanismo de esta PPT debe ser distinto de la parálisis periódica hipopotasémica, ya que: 1) el sujeto con parálisis periódica hipopotasémica no empeora al hacerse hipertiroideo - tras la administración de tiroxina o TSH, ENGEL 1961 (245); 2) LAMBERT y ENGEL 1972 (265), tras la administración intraarterial de nor-epinefrina, producen una parálisis en el caso de parálisis - periódica hipopotasémica, mientras que no sucede nada en el PPT, ENGEL y COLS. 1965 (246), ENGEL 1973 (266). Los estudios bioquímicos recientes de AU y YEUNG 1972 (120) y de TAKAGI y COLS. 1972 (121), sugieren que durante los ataques de parálisis en la PPT, el retículo sarcoplásmico no tiene capacidad para secuestrar calcio del espacio miofilamentoso. ENGEL y LAMBERT 1969 (267) y ENGEL 1972 (101), piensan que las alteraciones ultraestructurales y bioquímicas son reactivas y que la anormalidad básica reside -

en la superficie de la membrana de la fibra muscular que se hace eléctricamente inexcitable durante los ataques. Si esta hipótesis es correcta, se podría asumir que las hormonas tiroideas causan parálisis periódica al poner de manifiesto una anomalía latente y preexistente en la superficie de la membrana de la fibra muscular en aquéllos pacientes que desarrollan PPT cuando se hacen hipertiroideos.

3. Miastenia Gravis y Enfermedad de Graves

La razón de la asociación de miastenia gravis e hipertiroidismo, no es conocida. Se han aducido por OSSERMAN y COLS. 1967 (126) razones de base inmunológica; según estos autores el 50% de enfermos con hipertiroidismo tienen anticuerpos circulantes frente a tejido muscular, tiroideo y timo. En los pacientes miasténicos hipertiroideos, la incidencia de anticuerpos circulantes es del 41%, mientras que en los miasténicos con función tiroidea normal es solamente del 17%. SIMPSON 1969 (268) ha sugerido que si la producción de anticuerpos fuera un indicador de un proceso autoimmune generalizado y la miastenia gravis fuese una enfermedad autoimmune, entonces ambas enfermedades deberían ser secundarias al estado inmunitario alterado en cualquiera de las dos situaciones. Otra posible explicación sería que las hormonas tiroideas tendrían un efecto directo sobre la unión neuromuscular, bien afectando la cantidad de acetil-colina liberada del nervio terminal o alterando la sensibilidad de la región

postsináptica a las cantidades de acetil-colina liberadas por el impulso nervioso, de hecho esta hipótesis tiene apoyo en los resultados obtenidos por HOFFMANN y DENYS 1972 (269), quienes han evidenciado una disminución en la amplitud de los potenciales de la placa motriz en animales hipertiroideos.

4. Oftalmoplejia exoftálmica

A pesar de todos los conocimientos actuales respecto a la hiperfunción tiroidea, la patogénesis de las alteraciones oculares siguen sin estar esclarecidas. Inicialmente, tras el descubrimiento del LATS se creyó que éste sería la causa de los trastornos oculares. El hallazgo de este factor en enfermos sin oculopatía y su ausencia en casos extremos de oculopatía, han puesto en duda la validez de esta asociación: BONNYNS y COLS. 1968 (270), MCKENZIE y McCULLAGH 1968 (271), WERNER 1972 (272). WERNER, WEGELIUS y COLS. 1971 (138) han dirigido sus estudios hacia los aspectos inmunológicos, identificando en el tiroides y en otros tejidos extratiroideos IgE, IgM, IgG y Complemento, así como células plasmáticas con IgM en su estroma. WERNER 1972 (272) afirma que a pesar de estos hallazgos, todavía no está aclarado que éste sea el mecanismo a través del cual se produce la oftalmoplejia. El análisis de los tejidos orbitarios en estos pacientes demuestran: aumento del contenido de mucopolisacáridos, de la cantidad de agua tisular, del tejido conectivo, de células cebadas, infiltración linfocitaria, disminución del contenido de -

grasa orbitaria, según WYBAR 1957 (273). Los músculos extraoculares muestran edema y alteraciones degenerativas: KROLL y KUWARA 1966 (274). Según los datos de que actualmente se dispone, la afectación ocular en el hipertiroidismo sería consecuencia de un aumento de la actividad secretora de los fibroblastos, RILEY 1972 (275). El estímulo para el aumento de esta actividad permanece desconocido, aunque se ha estudiado el espectro hormonal e inmunológico. SISON y VANDERBURG 1971, 1972 (276,277) han demostrado en cultivos tisulares una estimulación de la producción de glucosaminoglicano por los fibroblastos derivados de tejidos orbitarios, inducido por estimulación linfocítica. Los glicosaminoglicanos por su actividad retentora de agua, CAMPO 1970 (238), han sido incriminados en la producción de la proptosis ocular, HADDAD 1967 (279).

VI. HIPOTESIS

Desde hace años, teníamos la impresión que la miopatía en el hipotiroidismo era más frecuente de lo que estaba reseñado en la literatura, sin embargo, este aspecto, como ya hemos comentado no estaba perfectamente aclarado pues los estudios son escasos y no sistematizados. De hecho, tratados clásicos y conocidos como los de WILKINS 1965 (255) y WILLIAMS 1974 (256), apenas mencionan la miopatía hipotiroidea. Así pues, planteamos el estudio con objeto de conocer la frecuencia de la miopatía clínica, alteraciones enzimáticas musculares séricas, alteraciones electromiográficas e histopatológicas, en un grupo de enfermos adultos. De esta forma nos permitiría conocer además de la frecuencia de la miopatía, la existencia o no de interrelación entre los anteriores parámetros. Respecto al hipertiroidismo, está estudiada ampliamente la frecuencia de miopatía en esta situación, sin embargo, teníamos interés en comparar un grupo de pacientes hipertiroideos en el cuádruple aspecto clínico, enzimático, elec

trofisiológico e histopatológico, cosa que a nuestro juicio no - estaba hecho sistemáticamente. Finalmente, los parámetros alterados en ambos grupos de enfermos deberían normalizarse al situar a los pacientes en condiciones normotiroideas. El tiempo necesario para esta reversión a la normalidad, es algo que también desconocemos.

VII. MATERIAL

Hemos estudiado a 27 pacientes adultos, 23 hembras y 4 varones, con edades entre 28 y 75 años. Del total del grupo, 18 pacientes presentaban hipotiroidismo, siendo secundario en dos y primario en el resto. En 5 casos, el hipotiroidismo era debido a tiroiditis crónica. De los 18 pacientes hipotiroideos, 15 eran hembras y 3 varones. La edad media para el grupo fué de 52 años. La edad media para las hembras fué de 52,5 y para los varones de 50 años. De los 9 pacientes hipertiroideos, en 6 casos existía un nódulo autónomo y en 3 una hiperplasia difusa. De los 9 casos, 8 eran hembras y 1 varón. La edad media para el grupo de hipertiroideos fué de 50,6 años, para las hembras 53,3 y el único varón tenía 29 años. En el cuadro nº 9, recogemos el número de orden, edad, sexo y diagnóstico clínico. El diagnóstico de hipo e hipertiroidismo, se basó en la determinación de hormonas, tiroxina, -T-4 y triyodo-tironina, T-3, y TSH y en la gammagrafía tiroidea.

Nº	Edad	Sexo	Diagnóstico clínico
1	61	H	Hipotiroidismo primario
2	57	H	Hipotiroidismo primario tiroiditis
3	49	H	Hipotiroidismo primario
4	47	H	Hipotiroidismo primario tiroiditis
5	44	V	Hipotiroidismo primario tiroiditis
6	61	H	Hipotiroidismo primario
7	49	H	Hipotiroidismo primario
8	45	H	Hipotiroidismo secundario
9	52	H	Hipotiroidismo secundario
10	56	V	Hipotiroidismo primario
11	59	H	Hipotiroidismo primario
12	55	H	Hipotiroidismo primario
13	51	V	Hipotiroidismo primario
14	52	H	Hipotiroidismo primario
15	46	H	Hipotiroidismo primario
16	53	H	Hipotiroidismo primario-Steinert
17	25	H	Hipotiroidismo primario tiroiditis
18	75	H	Hipotiroidismo primario tiroiditis
19	57	H	Hipertiroidismo nódulo autónomo
20	29	V	Hipertiroidismo bocio difuso
21	55	H	Hipertiroidismo bocio difuso
22	68	H	Hipertiroidismo bocio difuso
23	45	H	Hipertiroidismo nódulo autónomo
24	74	H	Hipertiroidismo nódulo autónomo
25	28	H	Hipertiroidismo bocio difuso
26	34	H	Hipertiroidismo bocio difuso
27	66	H	Hipertiroidismo bocio difuso

CUADRO Nº 9

M E T O D O S

VIII. METODOS

8.1. ESTUDIO CLINICO-MUSCULAR

En todos los pacientes se realizó historia clínica y exploración física generales. Todos ellos fueron vistos en el Departamento de Medicina Interna de la Ciudad Sanitaria "1ª de Octubre" de Madrid. En todos se realizó un detallado balance clínico muscular, valorando la fuerza en 6 grados. El grado 0 en que existe ausencia de contracción muscular; grado 1 mínima contracción muscular; grado 2 movimiento posible si se elimina la gravedad; grado 3 movimiento contra la gravedad pero no contra la resistencia; grado 4 movimiento contra resistencia pero sin alcanzar fuerza normal y grado 5 fuerza normal. Además, se realizó exploración general neurológica. Esta valoración de los grados de fuerza muscular son los aceptados universalmente y propugnados por el Medical Research Council (285).

Se valoró en grados la atrofia muscular: 0 no atrofia; + atrofia discreta; ++ atrofia marcada; +++ atrofia muy intensa.

Se excluyeron de este estudio aquéllos pacientes que -
eran portadores de enfermedades sistémicas o neoplasias.

3.2. ESTUDIO ENZIMATICO SERICO

Hemos estudiado en todos los casos la creatín-fosfoquina sa, CPK, la lacto dehidrogenasa, LDH, y las transaminasas AST y ALT. En algunos enfermos la aldolasa. Las determinaciones se han realizado en el suero, previamente al tratamiento así como a la realización del EMG y a los estudios histopatológicos. En la evolución se realizaron estudios control. La CPK se determinó en un autoanalizado monocanal, técnica ultravioleta de BERGMEYER 1975 (286), filtro interferencial 380-340 milimicras, a 25°C de temperatura, expresando el resultado en mU/ml, con un valor medio de 19,05 en normales y una desviación standard de 11,07, con un rango de normalidad de 7 a 47 mU/ml.

La LDH se determinó en un autoanalizador bicanal, realizándose la lectura en ultravioleta 340 milimicras, a 25°C de temperatura, expresando el resultado en mU/ml, según técnica original de WROBLEWSKI y LA DUE 1955 (287), con un valor medio normal de 149 y una desviación standard de 17,5, con unos rangos de normalidad de 114 a 187 mU/ml.

La transaminasa AST, se determinó por la técnica original de KARMEN y COLS. 1955 a,b (288,289) en un autoanalizador mo

nocanal, con técnica ultravioleta con filtro interferencial 340-380 milimicras, a 25°C de temperatura, expresándose el resultado final en mU/ml. La media normal de 8,1, y la desviación standard de 1,55, con un rango de normalidad de 5 a 11,2 mU/ml.

La ALT se determinó por la técnica de KARMEN y COLS. 1955 a,b (288,289) en un autoanalizador monocanal con técnica ultravioleta con filtro interferencial 340-380 milimicras, a 25°C de temperatura, expresándose el resultado final en mU/ml. La media normal de 4,1 y la desviación standard de 1,3 mU/ml, con unos rangos de normalidad de 1,5 a 6,7 mU/ml.

La aldolasa se determinó por la técnica de BEISENHERZ y COLS. 1955 (290) en autoanalizador monocanal con técnica ultravioleta con filtro interferencial de 340 milimicras, a 25°C de temperatura, expresándose el resultado en U/l. El valor medio normal de 2,14, la desviación standard es de 0,68 con un rango de normalidad de 0,9 a 3,5 U/l.

En todas las técnicas enzimáticas se utilizaron los Biochemica-Test-Combination, de los laboratorios BOEHRINGER MANNHEIM GMBH de Diagnostica. A continuación expresamos los valores normales en nuestro laboratorio: COCA-MARTIN y COLS. 1976 (291).

Enzima	X	± 11 D.S.	Rango normal
CPK	19,05	22,14	7 a 47 mU/ml
LDH	14,9	35	114 a 187 mU/ml
AST	8,1	3,1	5 a 11,2 mU/ml
ALT	4,1	2,6	1,5 a 6,7 mU/ml
ALD	2,14	1,36	0,9 a 3,4 mU/ml

El colesterol y los triglicidos del plasma se determinan en un autoanalizador bicanal según la técnica de LEON y TURRELL - 1970 (292) con un rango de normalidad para el colesterol entre - 150 y 250 mgr./ml. Los triglicéridos por este método deben ser - inferiores a 150 mgrs./100 ml.

8.3. ESTUDIO ISOTOPICO Y HORMONAL

El estudio de la curva de captación tiroidea tras la administración oral de una dosis trazadora de 60 microcurios de - I-131, determinándose los puntos de la curva a las 2, 5, 24 y 48 horas. Los resultados se expresan en % de la dosis administrada. La gammagrafía tiroidea se realizó a las 24 horas de la administración de una dosis de I-131, utilizando un gammagrafo convencional dotado de un colimador de 55 agujeros paralelos, para - energía de 400 KeV y de un detector de INa activado con Talio de 5 pulgadas.

Se determinó tiroxina total, T-4 por RIA utilizando el Kit de AMERSHAN (293) para RIA de T-4, con unos rangos de normalidad entre 4,88 y 11,16 microgramos/100 ml, con una media de 8,02 microgramos/100 ml y una desviación standard de 1,57, e intervalo de confianza 95%. La T-3 fué determinada por RIA, utilizando el Kit de AMERSHAN (294) con unos rangos de normalidad entre 0,76 y 2 ngrs./ml, con una media de 1,38 y desviación standard de 0,32, con un intervalo del 95% de confianza. La determinación de TSH fué igualmente realizada por RIA, utilizando el HTS-H-RIA Kit de Abbot, con unos rangos de normalidad entre 0 y 5 mU/ml (295). Las cifras superiores a 10 mU/ml son confirmatorias de hipotiroidismo primario con este método. Los pacientes nº 8 y 9 con hipotiroidismo secundario, se practicó el test de TRH con infusión de 400 microgrs. de TRH sintética por vía intravenosa según técnica de HALGUER y COLS. 1971 (296).

Los anticuerpos antitiroideos se determinaron en el suero de los pacientes, titulando los anticuerpos antitiroglobulina y antiantígeno microsomal, por hemaglutinación mediante el Kit de Ames, SERA-TEK-THYROGLOBULIN Andibody Test 2901 y Thyroid Microsomal Antydody Esd 2902, según técnica de FUJIZOKI (297).

8.4. ESTUDIOS ELECTROFISIOLOGICOS

Se realizaron idénticas técnicas en todos los casos. La temperatura de la habitación se mantuvo entre 19 y 23°C.



8.4.1. EMG

Se ha realizado estudio EMG de un músculo clínicamente afecto, generalmente deltoides o cuádriceps, ver cuadros nº 13, 27 y 38, en un electromiógrafo MEDELEC, modelo MS-6, de 2 canales, provisto de unidad de retardo SDS-6 e inscriptor en papel fotográfico Kodak Linagraph 1895, o en un electromiógrafo DISA-1500, de 2 canales, con unidad de retardo 15G01 e inscriptor en papel 15F11 y unidad de control digital 15G05. El registro se efectuó mediante electrodo monopolar coaxial DISA 13L49, previamente esterilizado.

El estudio EMG comprendía los siguientes aspectos, según BUCHTHAL y ROSENFALCK 1963 (177):

- a) actividad espontánea muscular (en reposo)
- b) actividad de inserción
- c) patrón al máximo esfuerzo (morfología y amplitud media)
- d) aislamiento de potenciales de unidad motora (duración media e índice de polifasia)

8.4.2. Velocidades de conducción

Para el estudio de las velocidades de conducción, V. de C., se utilizaron los mismos electromiógrafos que para el estudio del EMG.

El electromiógrafo MEDELEC disponía de un estimulador - NT-6 y un promediador AVM-62 de 200 ordenadas. El aparato DISA, provisto de un estimulador 15E05 y 15E07 y un promediador digital 15G07.

Se realizó estudio de V. de C. motora en los nervios peroneo común, tibial posterior, cubital y mediano de un sólo lado, ver cuadros 14, 28 y 40, mediante técnica del Instituto de Neurofisiología de Copenhague.

Se estudió el valor de la latencia distal, V. de C., así como la morfología y amplitud de los potenciales musculares evocados.

Se estudió la V. de C. sensitiva ortodrómica del nervio mediano con electrodos de aguja y estímulo cutáneo en 15 casos, mediante técnica de BUCHTHAL y ROSENFALCK 1966 (298).

Se estudió el valor de la V. de C. sensitiva ortodrómica, así como la amplitud y morfología de los potenciales nerviosos - sensitivos evocados.

En todos los casos se comparó, tanto para la V. de C. motora como para la sensitiva, los valores obtenidos con los patrones de normalidad del Instituto de Neurofisiología de Copenhague, BUCHTHAL (299), estableciendo un cociente entre el valor obtenido y el esperado para la edad del paciente.

8.5. ESTUDIO HISTOLOGICO Y MICROSCOPIA ELECTRONICA

Mediante anestesia local, sin infiltración del tejido muscular, fué extraído un fragmento cilíndrico de músculo, de unas dimensiones de 1,2 por 0,2 cm. Una sección de este cilindro fué inmediatamente congelada en isopentane (metil-butano) (enfriado en nitrógeno líquido), transferido al nitrógeno líquido, cortado en criostato y utilizado para técnicas histoenzimáticas. (SDH, DPNH-Tetrazolium-Reductasam fosforilasas, fosfofructoquinasa, alfa-glicero fosfato-dehidrogenasa y ATP-asa sin y con preincubación, a pH 4,66 y 4,3) e histoquímicos (trícromico modificado, PAS, SUDAN). Un pequeño fragmento fué a su vez fijado en glutaraldehído al 0,2%, tamponado en bufer fosfato, durante 24 horas; posteriormente refijado en tetróxido de osmio, deshidratado en alcoholes crecientes, embebido en epom y examinado a microscopio electrónico. El resto del fragmento fué fijado en formol, incluido en parafina y cortado longitudinal y transversalmente para tinciones morfológicas (hematoxilina, eoxina y PTAH). Las técnicas utilizadas por nosotros son las estandarizadas por ENGEL 1962 (300), ENGEL y BROOKE 1966 (301) y FIELDS 1966 (302), y utilizadas ampliamente en patología neuromuscular: DUBOWITZ y BROOKE 1973 (303), CANCELLA 1973 (304), VERITY y COLEMAN 1973 (305).

IX. RESULTADOS

9.1. EN EL HIPOTIROIDISMO

9.1.1. Clínicos

En el cuadro nº 10 recogemos junto al nº de orden, sexo y edad, el tiempo de evolución de hipotiroidismo, la debilidad muscular, el tiempo con debilidad, y la presencia de calambres musculares dolorosos en extremidades. De los 18 casos, 15 eran hembras y 3 varones. La edad para las hembras osciló entre 25 y 75 años, con una media de 52,5 años y en los varones entre 44 y 56 con una media de 50 años. La media para todo el grupo fué de 52 años. Por la historia clínica de hipotiroidismo, se podía estimar en 14 casos el tiempo de evolución, que oscilaba entre 10 años y 6 meses, con un tiempo medio de 3,75 años; en 4 casos no se ha podido precisar el tiempo de evolución del hipotiroidismo.

En 14 casos, 77,7 %, se recogió ya en la historia clínica el dato de pérdida de fuerza muscular que pudo objetivarse medianan

te el balance muscular en 13 de ellos. En 4 casos no referían - este dato en la historia clínica, sin embargo, en 1 de ellos pudo objetivarse pérdida de fuerza en la exploración, siendo normal en los otros 3 casos. La pérdida de fuerza era proximal a nivel de cintura escapular y pelviana, de grado moderado 4/5 o +, o severo 3/5 o ++, siendo de destacar que en ninguno fué muy severo. El tiempo de evolución de la pérdida de fuerza muscular - siempre en base a la historia clínica, se evaluó en 14 enfermos, que oscilaba entre 1 mes y 6 años con una media de 6 meses; en - cuatro casos no se pudo precisar el tiempo de evolución de la - pérdida de fuerza muscular. 9 de los 14 casos que tenían debilidad muscular, presentaban calambres musculares dolorosos, ésto - es en el 50% del total. Tan sólo 1 caso (nº 10), presentaba aumento de la consistencia muscular, sin hipertrofia verdadera. - Ningún caso presentaba atrofia muscular, ningún caso era portador de trastornos sensoriales ni cerebelosos. Tan sólo 1 caso - (nº 16), presentaba miotonía con historia familiar de enfermedad de Steinert.

Ningún enfermo era portador de bocio. 2 casos (nº 5 y - 17) referían episodios dolorosos en región anterior del cuello - con disfagia y fiebre, previamente etiquetados de faringitis. En 2 casos (nº 8 y 9), la historia clínica sugería hipopituitarismo por necrosis hipofisaria postparto y por necrosis hipofisaria - tras la implantación de material radiactivo respectivamente.

9.1.2. Enzimáticos y hormonales

Todos los casos de hipotiroidismo presentaban niveles séricos descendidos T-4 y T-3 en el suero. La T-4 oscilaba entre 0 (indeterminable) a 3,4 mcgrs./100 ml, con una media de 0,97 microgrs./100 ml. La T-3 osciló entre 0 (indeterminable) a 1,25 nanogr./ml. La enferma con 1,25 ng/ml, había recibido medicación con L-T-3 debido a la situación de urgencia que presentaba. La media para la T-3 fué de 0,4 ng/ml. Se determinaron los niveles de TSH en suero en 12 pacientes, con resultado superior a 40 micro U/ml que confirmaban hipotiroidismo primario en 12 de ellos; en 2 casos los niveles de TSH estaban descendidos y no se elevaban tras la infusión de TRH, presentando además secreción baja de cortisol, confirmando el diagnóstico de Panhipopituitarismo. En 5 casos existían anticuerpos anti-tiroglobulinas a título de 1/400 a 1/6.400, junto a anticuerpos anti-antígeno microsomal positivos, con títulos de dilución entre 1/400 a 1/6.400. En 6 casos existían únicamente anticuerpos antimicrosomales en suero, con títulos entre 1/2.560 y 1/400. Se diagnosticó de tiroiditis en base a los anteriores hallazgos en 5 de los 18 pacientes, o en el 27,7 % como puede apreciarse en el cuadro nº 11.

La CPK en el suero estaba elevada en 13 de los 18 pacientes, o en el 72,7 %. Las cifras oscilaron entre 425 y 15 mU/ml. La media para el grupo fué 174,44, D.S 146,32.

La LDH estaba elevada en 14 de los 18 pacientes, 77,7 % - del total, con oscilaciones entre los 170 y 699 mU/ml. Fué normal en 4 pacientes, 22,2 %. La media para el grupo fué 319,5 - D.S. 141,11.

La AST estaba elevada en 12 de los 18 pacientes, 66,6 % - del total, con oscilaciones entre 3 y 33 mU/ml, fué normal en 7 pacientes. La media para el grupo fué 15,39 y la D.S. 9,17.

La ATL, estaba elevada en 9 pacientes o en el 50%, con - valores entre 2 y 24 mU/ml. Fué normal entre los 15 restantes. - En los 5 casos en que estaba elevada la ALT, también lo estaba la AST y la CPK. La media para el grupo fué 8,39 y la D.S. 6,56.

La aldolasa sérica se determinó en 13 de los 18 pacien-- tes. Se encontró elevada en 4 de los 13 casos o en el 30,7 % de éstos. La media para el grupo fué 2,44 y la D.S. 1,78.

Otras determinaciones realizadas y que hemos recogido en el cuadro nº 12 junto a los valores enzimáticos, fueron el colesterol total y los triglicéridos del suero. El colesterol total - estaba elevado en 13 de los 18 pacientes o en el 72,2 %, oscilando entre 264 y 452 mgrs./100 ml, con una media de 332 mgrs./100 ml. En 5 fué normal con una media de 213 mgrs./100 ml y variaciones entre 164 y 250 mgrs./100 ml. Los triglicéridos se determinaron en 17 pacientes, estando elevados en 13,76 %, oscilando en--

tre 154 y 745 mgrs./100 ml, con una media de 284,3 mgrs./100 ml. En 4 casos fué normal, oscilando entre 99 y 132 mgrs./100 ml, con una media de 115 mgrs./100 ml.

9.1.3. Resultados electrofisiológicos

Se practicó EMG en los 18 enfermos hipotiroideos. En 15 pacientes se realizó en el cuádriceps y en uno de ellos, también en el músculo pedio (paciente nº 1) y en 3 pacientes se realizó en el músculo deltoides. La fuerza a nivel del músculo explorado fué rigurosamente normal en 4 pacientes (nº 3, 7, 13 y 17). En 4 existía pérdida moderada de fuerza muscular (nº 11, 12, 15 y 18) y en 10 casos la pérdida de fuerza era severa (nº 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 14 y 16). En el cuadro nº 13 recogemos estos aspectos, así como los hallazgos más destacables del EMG.

En 13 de los 18 pacientes, 72,2 %, existía un patrón mio_pático, caracterizado por potenciales de amplitud y duración disminuidas y aumento de la polifasia. Uno de los pacientes (nº 16), presentaba descargas de elevada frecuencia típicas de miotonía, y la enferma, padecía una enfermedad de Steinert, además del hipotiroidismo. En 5 de los pacientes, el EMG no presentaba patrón miopático, tan sólo un paciente (nº 3) presentaba un elevado índice de polifasia del orden de 40%. Existía un aumento de la actividad de inserción en 5 de los 18 pacientes, 27,7 %; esta característica ha sido considerada como signo de hiper-irritabili-

dad. En un paciente se encontraron descargas seudomiotónicas en el músculo pedio (nº 1) y que algunos autores lo clasifican como signo de hiper-irritabilidad muscular, en cuyo caso el 33% de los pacientes presentarían signos de hiper-irritabilidad en el EMG. Es destacable que 2 casos (nº 11 y 18), presentaban una miopatía clínica de grado leve, sin patrón EMG de afectación muscular. Por otro lado, 1 caso (nº 7) no presentó miopatía clínica, pero tenía patrón miopático en el EMG.

Ninguno de los pacientes presentaban trastornos de la sensibilidad. Se realizaron estudios de velocidades de conducción motora y sensitiva. En 8 casos se exploró el nervio peroneo común, estando discretamente aumentada la latencia distal en los nº 14 y 15. La velocidad de conducción fué en todos normal. Los potenciales evocados eran normales salvo en el caso nº 15. En tres casos la morfología de los potenciales evocados fueron polifásicos (caso nº 1, 11, 13).

En 6 casos se estudió la velocidad de conducción motora del nervio tibial posterior. Las latencias fueron normales en 4 y en 2 discretamente retardadas (caso nº 13 y 18). La LVC estaba discretamente disminuida en 5 de los 6 casos (11, 13, 15, 16 y 17). La amplitud del potencial evocado fué normal en todos salvo en el caso nº 15. El caso nº 16 presentaba potenciales polifásicos, esta paciente tenía una enfermedad de Steinert.

En 7 casos se estudió en nervio mediano motor. La latencia distal fué normal en 6 y en el caso n° 11 prolongada. Las velocidades de conducción fueron normales en 5 casos y enlentecida en 2 casos (n° 11 y 15). La amplitud del potencial evocado fué normal en 6 casos y disminuida en el caso n° 15. En el caso n° 15 existían potenciales polifásicos, siendo en el resto normal.

En 6 casos se estudió el nervio cubital motor. Las latencias distales fueron normales en 4 y prolongadas en 2 casos (n° 11 y 17). Las velocidades de conducción fueron normales en todos los casos. La amplitud del potencial evocado fué normal en 5 casos y disminuido en un caso, n° 15. La morfología fué en todos normal. En 6 casos se estudió el nervio mediano sensitivo. La velocidad de conducción estaba enlentecida en 4 casos (n° 11, 13, 15 y 17) y normal en 2 casos. La amplitud del potencial evocado fué normal en 4 casos y enlentecida en 2 casos (n° 11 y 15). La morfología de los potenciales fué normal en 4 casos y polifásico en 1 caso (n° 11).

En 5 casos se estudió el nervio cubital sensitivo. La velocidad de conducción estaba reducida en un caso (n° 11), normal en el resto, siendo en todos de morfología normal. Estos resultados los expresamos en el cuadro n° 14.

9.1.4. Anatomopatológicos

Los criterios morfológicos fundamentales en las miopátías en general son según DRACHMAN y COLS. 1967 (306) y que ya fueron señalados por ERB en 1883 (307,308), variación en el tamaño de las fibras con fibras atróficas redondeadas, junto a otras hipertróficas, de distribución irregular sin que aparezcan agrupadas; fibrosis y reemplazamiento adiposo endomicial; multiplicación y centralización nuclear; anomalías arquitecturales frecuentes como fibras en anillo, dehiscencia, masas sarcoplasmáticas; degeneración de las fibras musculares con necrosis y fagocitosis y en ocasiones presencia de fibras vacuoladas y fenómenos regenerativos. En el cuadro nº 15, encontramos entre 18 casos de hipotiroidismo la existencia de 3 de reemplazamiento adiposo endofascicular y discreto aumento focal del conectivo endofascicular, con conservación de la arquitectura fascicular. En el caso nº 16 presentaba además una enfermedad de Steinert y es el caso que presentaba alteraciones miopáticas más intensas. En 16 de los 18 casos, 88,8 %, existía atrofia aislada de fibras y en todos existía una correcta reversión con las técnicas histoquímicas. Mediante técnicas histoenzimáticas, diaforasas SDH, DPNH tetrazolium reductasa y ATPasas, hemos valorado la existencia de acúmulos de material granular subsarcolémico fuertemente positivo para SDH y DPNH tetrazolium reductasa, enzima presente en las mitocondrias, encontrando en los 16 de los 18 casos estos acúmulos en las fibras tipo I, siendo de leve intensidad en 11 y más intensa pero moderada en 5 casos. Existían fibras con irregularidades en la distribución de la red enzimática oxidativa en 14

casos, siendo la intensidad leve en 10 e intensa en 4. En 13 casos existían áreas mudas o silentes para enzimas oxidativos, bien únicas o múltiples por cada fibra, en todo similares al core y que hemos denominado "similar al core"; estas estructuras core-like existían en pequeña cuantía en 6 casos, en moderada en 4 y en gran cuantía en 3. Estos hallazgos los resumimos en el cuadro n° 16.

En el cuadro n° 17 recogemos el diámetro medio de las fibras musculares tras el conteo de al menos 100 fibras por cada músculo, en donde se aprecia la normalidad en todos ellos del diámetro medio, considerando en el varón de 40-80 micras y en la hembra de 30-70 micras. Se ha hecho la diferenciación entre las fibras tipo I y II en base a su reacción histoquímica con ATPasa preincubación a pH 9,4, considerando tipo I a las más negativas y tipo II a las más positivas. En el cuadro n° 18, recogemos la distribución de las fibras tipo I según diámetro, observándose solamente en el caso n° 16 fibras atroficas de 10 micras y en el caso n° 9 de hasta 20 micras. Los casos que presentan fibras de 30 micras corresponden a hembras y están dentro de la normalidad. En el límite superior se han observado los casos n° 1, 3, 5, 13 y 17 con fibras de 80 micras que con la excepción del caso n° 5, varón, son testimonio de un cierto grado de hipertrofia muscular. En el cuadro n° 19 recogemos el porcentaje, diámetro medio, desviación standar y coeficiente de variabilidad de las fibras tipo I, no habiendo tabulado los casos n° 12 ya que con técnicas histo

químicas, todas las fibras musculares se comportaban como fibras tipo II y el nº 14 que por dificultades técnicas no pudo medirse todos los parámetros. El porcentaje de las fibras tipo I osciló entre 28 y 73 por ciento, siendo el habitual entre 36 y 39 por ciento y el diámetro de las fibras tipo I osciló entre 27 y 64 micras; la paciente nº 16 que presentaba una enfermedad de Steinert era la que tenía un diámetro menor de las fibras, 27 micras; en el resto de los casos, el diámetro medio entra dentro de la normalidad. La desviación standar estaba dentro de la normalidad, aproximadamente 10, en los casos nº 4, 11 y 16, disminuido en los casos 6, 7, 8, 9 y 13, y en el límite máximo de la normalidad en los casos 1, 2, 3, 5, 15 y 17, pudiéndose considerar prácticamente normal. El coeficiente de variabilidad estaba dentro de límites normales (hasta 250), en todos los casos a excepción del caso nº 16 que fué de 278, por tanto, no es valorable ningún factor de atrofia ni hipertrofia de las fibras tipo I, salvo el caso nº 16 portadora de una enfermedad de Steinert.

En el cuadro nº 20, recogemos la distribución del porcentaje de las fibras tipo II con respecto a su diámetro. Existen fibras atróficas de hasta 10 micras en los casos 4, 6, 14, 16, 17 y 18, cuyo porcentaje oscila entre el 2 y 30 por ciento de las fibras tipo II. Fibras atróficas de hasta 20 micras se observan en los casos 1, 2, 3, 8, 11 y 15; en el caso nº 5, el 1 por ciento de las fibras mide 30 micras. En el resto de los casos no es valorable la presencia de atrofia. Por dificultades técnicas

no hemos podido valorar los casos 10 y 12. Existe una población de fibras hipertróficas en los casos 3 y 13 de hasta 80 micras.

En el cuadro nº 21 recogemos porcentaje, diámetro medio, desviación standar y coeficiente de variabilidad para las fibras tipo II o fibras pálidas de contracción rápida, habiéndose excluido del mismo, los enfermos ya citados. El porcentaje de las fibras tipo II osciló entre el 27 y 72 por ciento, siendo lo normal entre el 61 y 64 por ciento. El diámetro medio osciló entre 20 y 63 micras, no habiéndose podido valorar en el caso nº 10. - La desviación standar está por encima de los límites normales en los casos nº 1, 3, 4, 7, 13, 15 y 16. El coeficiente de variabilidad es anormal (normal hasta 250), en los casos nº 1, 2, 4, 6, 7, 8, 11, 15, 16, 17 y 18. Unicamente los casos nº 5 y 9 presentan estos parámetros dentro de límites normales, lo que testimonia una atrofia prácticamente constante de las fibras tipo II - en este grupo de hipotiroideos.

En el cuadro nº 22, recogemos los subtipos de fibras tipo II. Con técnicas histoenzimáticas según BROOKE y KAISER 1970 (309), se pueden diferenciar tres subtipos de fibras variando el pH de la preincubación a la tinción ATP-asa, durante cinco minutos, de esta forma a pH-ácido (4,6 y 4,3), a la vez que se anula la reactividad de la ATP-asa en las fibras II-A y B invierte la reacción en las fibras tipo I.

ATP-asa

Tipo II	pH 9,4	pH 4,6	pH 4,3
II-A	+++	-	-
II-B	+++	+++	-
II-C	+++	-	++

En este cuadro nº 22, excluidos los casos nº 10 y 14 ya que no hicimos tinciones a las preincubaciones citadas, es de señalar el caso nº 12 en que todas las fibras se comportan como fibras II-C y la existencia del 15 por ciento de estas fibras en el caso nº 15, estando ausentes por completo en 14 de los 16 casos evaluados. El porcentaje de las fibras tipo II-A osciló entre 17 y 74 por ciento y las fibras II-B entre 26 y 83 por ciento.

En el cuadro nº 23, recogemos el factor de anormalidad de las fibras tipo I y II. Este factor se ha obtenido de la suma de la desviación standard y el producto de la raíz cuadrada del coeficiente de variabilidad:

$$DS + \sqrt{C.V}$$

siendo lo normal 250. Se puede observar para las fibras tipo I, cómo este factor es anormal en 4 casos (nº 1, 2, 16 y 17). Sin embargo, este coeficiente es superior a 250 en 13 de los 15 casos tabulados, para las fibras tipo II. Por falta de estos datos, no hemos podido obtenerlo en los casos nº 10, 12 y 14.

Nº	Sexo	Edad	Años con Hipotiroid.	Debilidad	Años con Debilidad	Calambres
1	H	61	2	++	2	+
2	H	57	4	++	3	+
3	H	49	2	-	-	-
4	H	47	1	+	NP	-
5	V	44	3	++	1	+
6	H	61	2	++	2	+
7	H	49	NP	-	-	-
8	H	45	5	+	NP	+
9	H	52	12	+	2	-
10	V	56	NP	+	1/12	-
11	H	59	6/12	+	6/12	+
12	H	55	10	+	2/12	-
13	V	51	2	-	-	-
14	H	52	4	+	6	+
15	H	46	2	+	2	+
16	H	53	NP	+++	NP	+
17	H	25	3	-	-	-
18	H	75	NP	+	NP	-
		\bar{X} 52				
		V 50				
		H 52,5				

CUADRO Nº 10
HIPOTIROIDISMO

Nº	Sexo	Edad	T ₄ micro/100 ml.	T ₃ ng/ml.	TSH nU/ml	Anticuerpos Anti Tiroglob ^a .	Anticuerpos Anti Microsomal
1	H	61	0	0,28	>40	Neg.	1/400
2	H	57	2,5	0,48	ND	1/400	1/400
3	H	49	0	0	ND	Neg.	1/1600
4	H	47	0	0,15	>40	1/400	1/6400
5	V	44	2,5	0,53	ND	1/600	1/2500
6	H	61	2,8	0,53	ND	Neg.	1/2560
7	H	49	2,3	0,50	>40	Neg.	1/1600
8	H	45	0,9	0,47	4,2	Neg.	Neg.
9	H	52	0	0	2,9	Neg.	Neg.
10	V	56	0	0	ND	Neg.	Neg.
11	H	59	1,4	0,6	>40	Neg.	-
12	H	55	0	0,37	>40	Neg.	Neg.
13	V	51	0	0,64	>40	Neg.	1/1600
14	H	52	0	0	ND	Neg.	Neg.
15	H	46	0	0,44	325	Neg.	Neg.
16	H	53	3,4	1,25	>40	Neg.	1/400
17	H	25	0	0,30	167,5	1/6400	1/6400
18	H	75	1,7	0,88	116	1/6400	1/6400

CUADRO N° 11
HIPOTIROIDISMO

Nº	CPK mU/ml.	LDH mU/ml.	AST mU/ml.	ALT mU/ml.	Aldolasa mU/l.	Coolesterol mg/100 ml.	T.G.C. mg/100 ml.
1	394	358	14	9	--	312	220
2	253	699	16	6	--	260	160
3	330	297	21	24	--	303	191
4	141	345	10	2	1,7	282	183
5	338	384	16	4	5,6	324	745
6	95	206	4	2	--	206	101
7	15	171	6	3	1,30	308	306
8	22	170	3	3	2,1	248	435
9	87	342	29	6	0,09	164	99
10	108	181	18	11	1,3	330	192
11	140	286	23	19	2,6	250	170
12	394	493	30	16	4,3	340	-
13	233	185	14	9	3	290	154
14	95	382	18	9	--	419	129
15	425	494	33	16	5,1	452	508
16	30	348	8	2	0,40	200	160
17	16	210	10	8	1,7	355	132
18	24	200	4	2	4,5	348	272
Normal. 7 a 47 114 a 187 5 a 11,2 1,5 a 6,7 0,9 a 3,4 150 a 250 inf. a 150							

CUADRO N° 12
HIPOTIROIDISMO

EMG - HIPOTIROIDISMO

Nº	Músculos	Fuerza	Amplitud Máx. esfuerzo	Duración potencia les en % de la N.	Polifasia	Otras Características
1	Cuadriceps	3/5	Disminuida	-40	33%	Salva de alta frecuencia en M. Pedio
2	Cuadriceps	3/5	Disminuida	-25	90%	
3	Cuadriceps	5/5	Normal	Normal	40%	Actividad inserción aumentada
4	Cuadriceps	3/5	Disminuida	-29,9	14,2%	
5	Cuadriceps	3/5	Disminuida	Disminuida		Actividad inserción aumentada
6	Cuadriceps	3/5	Disminuida	Disminuida	60%	Actividad inserción aumentada
7	Cuadriceps	4-5/5	Disminuida	Disminuida	Abundante	
8	Cuadriceps	3/5	Disminuida	-25	21,7%	
9	Cuadriceps	3/5	Disminuida	-26,5	19%	
10	Deltoides	3/5	Disminuida	-18	60%	Actividad inserción aumentada
11	Deltoides	4/5	Normal	Normal	11,7%	
12	Cuadriceps	4/5	Normal	-28,6	39,4%	
13	Cuadriceps	5/5	Normal	-11,8	12,5%	
14	Cuadriceps	3/5	Disminuida	Disminuida	Abundante	Actividad inserción aumentada Formas abigarradas 80%
15	Deltoides	4/5	Normal	-30	75	
16	Cuadriceps	3/5	Miotonia	Miotonia	Miotonia	Miotonia. Stei- nert
17	Cuadriceps	5/5	Disminuida	+15,5%	12	
18	Cuadriceps	4-5/5	Normal	-9,2%	26,3	

CUADRO N° 13

HIPOTIROIDISMO

Caso n°	1	10	11	13	14	15	16	17	18
L.O. L.E.	0,941	-	0,941	0,804	1,300	1,118	0,858	0,823	0,902
V.C.O. V.C.E.	1,09	-	1,04	1,151	1,111	1,089	1,111	1,017	1,355
A.O. A.E.	3,333	-	2,667	3,667	-	0,391	1,667	4,412	2,267
M	P	-	NP	P	N	N	N	N	N

Peroneo
común

Caso n°	1	10	11	13	14	15	16	17	18
L.O. L.E.	-	-	1,023	0,943	-	1,641	0,914	1,122	0,794
V.C.O. V.C.E.	-	-	0,938	0,927	-	0,920	0,957	0,974	1,213
A.O. A.E.	-	-	3,429	2,000	-	0,857	3,143	2,143	4,571
M	-	-	N	N	-	N	P	N	N

Tibial
posterior

Caso n°	1	10	11	13	14	15	16	17	18
L.O. L.E.	0,882	-	1,146	0,935	-	0,857	0,825	0,872	0,698
V.C.O. V.C.E.	1,015	-	0,884	1,124	-	0,765	1,115	1,019	1,286
A.O. A.E.	-	-	1,428	2,167	-	0,933	1,167	3,143	3,261
M	N	-	N	N	-	P	N	N	N

Mediano
motor

L.O.: Latencia obtenida
L.E.: Latencia esperada
V.C.O.: Velocidad de conducción obtenida
V.C.E.: Velocidad de conducción esperada

Caso n°	11	13	14	15	16	17	18
L.O. L.E.	1,117	0,909	-	0,911	0,939	1,062	0,7
V.C.O. V.C.E.	1	1,130	-	1,188	1,293	1,005	1,42
A.O. A.E.	2,407	8,571	-	0,785	3,392	4,310	2,115
M	N	N	-	N	N	N	N

Cubital
motor

Caso n°	11	13	14	15	16	17	18
V.C.O. V.C.E.	0,788	0,995	-	0,913	1,186	0,933	1,563
A.O. A.E.	0,436	1	-	0,078	3,778	3,75	15
M	P	N	-	N	N	N	N

Mediano
sensitivo

Caso n°	11	13	14	15	16	17	18
V.C.O. V.C.E.	0,980	1,121	-	-	1,135	1,011	1,117
A.O. A.E.	2,308	1,538	-	-	4,615	8,654	7,692
M	N	N	-	-	N	N	N

Cubital
sensitivo

A.O.: Amplitud obtenida
A.E.: Amplitud esperada
M : Morfología

Caso nº	Alteraciones miopáticas	Atrofia de fibras aisladas	Reversión histoquímica
1	-	++	+
2	-	+	+
3	-	+	+
4	-	++	+
5	-	+	+
6	-	+	+
7	-	-	+
8	-	+	+
9	-	+	+
10	+	+	+
11	-	+	+
12	+	++	+
13	-	-	+
14	-	++	+
15	-	+	+
16	++	++	+
17	-	++	+
18	-	++	+

CUADRO Nº 15
HIPOTIROIDISMO

Nº	Acumulos mitocondriales	Fibras carcomidas	Estructuras similar-core
1	++	+	+
2	++	+	++
3	-	-	+
4	+	++	+++
5	+	+	+++
6	+	+	+++
7	+	-	-
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	-	-
11	++	++	+
12	+	++	++
13	++	-	-
14	-	+++	++
15	+	+	-
16	++	+	-
17	+	+	+
18	+	+	++

CUADRO N° 16
HIPOTIROIDISMO

Caso n°	10	20	30	40	50	60	70	80	Diámetro medio micras
1	0	2	17	32	23	16	8	2	59
2	0	4	15	34	29	14	4	0	44
3	0	4	5	21	35	27	5	3	50
4	2	6	14	17	33	22	6	0	42
5	0	0	1	13	24	35	16	7	56
6	3	21	33	22	17	4	0	0	34
7	0	0	2	19	41	33	5	0	52
8	0	3	13	26	38	20	0	0	46
9	0	1	23	46	25	4	1	0	41
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	0	1	18	44	27	10	0	0	42
12	-	-	-	-	-	-	-	-	34
13	-	0	0	4	17	37	27	15	63
14	30	-	-	-	-	-	-	-	-
15	0	1	4	17	31	28	19	0	53
16	5	21	44	29	1	0	0	0	42
17	4	7	33	19	14	13	8	2	41
18	17	10	42	24	7	0	0	0	30

CUADRO N° 17
HIPOTIROIDISMO

Caso n°	10	20	30	40	50	60	70	80	micras
1	0	0	4	16	20	15	8	2	
2	0	0	9	24	24	12	4	0	
3	0	0	0	4	4	12	4	2	
4	0	0	0	8	18	20	6	-	
5	0	0	0	11	23	19	9	2	
6	0	0	3	16	15	4	0	0	
7	0	0	0	2	14	31	5	0	
8	0	0	0	17	27	20	0	0	
9	0	1	16	20	6	0	0	0	
10	-	-	-	-	-	-	-	-	
11	0	0	13	33	21	5	0	0	
12	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	0	0	0	0	7	20	14	5	
14	-	-	-	-	-	-	-	-	
15	0	0	1	16	24	18	12	0	
16	2	3	24	17	0	0	0	0	
17	0	0	0	8	11	13	8	2	
18	0	0	28	22	7	0	0	0	

CUADRO N° 18

HIPOTIROIDISMO. DIAMETRO FIBRAS TIPO I

Caso	%	Diámetro medio micras	DS	C.V.
1	66	52	12	231
2	73	47	11	225
3	28	58	11	184
4	52	55	9	162
5	66	56	11	198
6	38	45	8	174
7	52	58	7	115
8	64	50	8	152
9	43	37	7	194
10	33	-	-	-
11	72	40	9	217
13	46	64	8,7	136
15	71	53	11	207
16	46	27	9	278
17	42	56	11	204
18	57	36	7	194
Normal	36 V	61 V	10	< 250
	39 H	53 H		

CUADRO N° 19
FIBRAS TIPO I

Caso n°	10	20	30	40	50	60	70	80 micras
1	0	2	13	16	3	1	0	0
2	0	4	6	10	5	2	0	0
3	0	4	5	17	31	15	1	1
4	2	6	14	9	15	2	0	0
5	0	0	1	2	6	16	6	3
6	3	21	30	6	2	0	0	0
7	0	0	2	17	27	2	0	0
8	0	3	13	9	11	0	0	0
9	0	0	7	26	19	4	1	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-
11	0	1	5	11	6	5	0	0
12	-	-	-	-	-	-	-	-
13	0	0	0	4	10	17	13	10
14	30	-	-	-	-	-	-	-
15	0	1	3	1	7	10	7	0
16	3	18	20	12	1	0	0	0
17	4	7	33	11	3	0	0	0
18	17	10	14	2	0	0	0	0

CUADRO N° 20

HIPOTIROIDISMO. DIAMETRO FIBRAS TIPO II

Caso	%	Diámetro medio micras	DS	C.V.
1	34	47	14	291
2	27	38	11	300
3	72	47	12	247
4	48	37	13	340
5	34	60	11	185
6	62	27	8	307
7	48	46	12	261
8	36	38	10	258
9	57	44	9	195
10	67	-	-	-
11	28	43	11	253
13	54	63	12	190
15	29	55	16	289
16	54	54	12	378
17	58	30	9	299
18	43	20	9	481
Normal	64 V	62-69 V	10	< 250
	61 H	42-52 H		

CUADRO N° 21

FIBRAS TIPO II

IX. RESULTADOS

9.2. EN EL HIPERTIROIDISMO

9.2.1. Clínicos

En el cuadro nº 24, presentamos junto al nº de orden, se xo y edad, el tiempo con hiperfunción tiroidea, la debilidad mus cular y el tiempo que manifestaban la misma, la presencia de - atrofía muscular en la exploración clínica y la pérdida de peso.

De los 9 casos, 8 eran hembras y 1 varón. La edad media del grupo fué de 50,6 años; para las hembras 53,3 años, oscilando entre 28 y 74 años, y el único varón tenía 29 años. En todos los casos se pudo precisar de acuerdo con la historia clínica, - el tiempo de evolución del hipertiroidismo que osciló entre 4 y 60 meses, con una media para el grupo de 15 meses; en las hem--- bras de 16,4 y en el varón 4 meses. En 3 casos existía una hiperpl asia difusa y en 6 un nódulo autónomo.

El síntoma de pérdida de fuerzas era manifestado por 7 - de los 9 pacientes, o el 66,6 % de los casos. Se pudo objetivar pérdida de fuerza en 4 de los 9 pacientes, o en el 44,4 % de los casos. La debilidad fué severa en 1 de los casos y moderada en los otros 3 pacientes. La debilidad muscular era proximal, a nivel de cinturas escapular y pelvianas. La mitad de los casos en que se objetivó debilidad muscular existían atrofas musculares, ésto es en el 22,2 % del total. En los casos en que se objetivó debilidad muscular, ésta había comenzado casi de forma paralela a los síntomas de hiperfunción tiroidea, salvo en el caso 25 que no era posible precisar el momento de su inicio.

Siete de los 9 pacientes referían pérdida de peso, que - se evaluó en 6 de ellos, oscilando entre 11 y 20 Kg, con una media de 14,8 Kg; en otra paciente que refería pérdida de peso, no se pudo evaluar su cuantía. Dos pacientes no referían adelgazamiento. Ninguno de los pacientes refería trastornos sensitivos y la exploración sensitiva fué normal.

9.2.2. Enzimáticos hormonales e isotópicos

Todos los casos de hipertiroidismo presentaban niveles elevados de T_4 y T_3 séricas. La T_4 sérica oscilaba entre 17,3 microgrs./100 ml y cifras superiores a 22,5 microgrs./100 ml. La T_3 sérica oscila entre 2,41 nanogrs./ml y cifras superiores a 4,74 ng/ml. La gammagrafía tiroidea mostraba en 6 casos una hiperplasia difusa, 66,6 % y en 3 un nódulo autónomo.

Los anticuerpos antitiroideos mostraron en 1 caso positividad a frente a la tiroglobulina, siendo negativos en el resto de los pacientes. En 4 casos existían anticuerpos antimicrosomales a título 1/6.400, siendo negativos en el resto de los pa---cientes. Resumimos en el cuadro nº 25 lo que anteriormente hemos comentado.

La CPK fué normal en todos los casos oscilando entre 5 y 37 mU/ml, con una media de 12 mU/ml.

La LDH fué normal en todos los casos salvo en uno. Los -normales oscilaron entre 117 y 182 mU/ml; el caso 27 presentaba niveles de 262 mU/ml. La media para el grupo fué de 161 mU/ml.

La AST fué prácticamente normal en todo el grupo, osci--lando entre 6 y 13 mU/ml, con una media de 8,7 mU/ml. La ALT fué prácticamente normal en todos los casos, oscilando entre 3 y 11 mU/ml con una media de 7 mU/ml.

El colesterol sérico fué normal-bajo en todos los casos, oscilando entre 120 y 176 mgrs./100 ml, con una media de 150 -mgrs./100 ml.

Los triglicéridos séricos eran normales-bajos en todos -los pacientes, oscilando entre 60 y 174 mgrs./100 ml, con una media de 110 mgrs./100 ml.

Estos hallazgos los resumimos en el cuadro nº 26.

9.2.3. Hallazgos electrofisiológicos

En el cuadro nº 27 recogemos los aspectos electrofisiológicos.

En todos los casos se practicó estudio electrofisiológico; el músculo explorado fué siempre el cuádriceps, salvo en el caso 19 que se exploró el músculo deltoides. La fuerza muscular estaba disminuida en 4 de los pacientes, siendo en un caso de grado severo y en 3 moderados; en 2 casos existía atrofia muscular. Ninguno de los pacientes presentaba actividad espontánea buscada en más de 3 puntos distintos del músculo. En 3 casos existía un patrón miopático característico con disminución de la duración de los potenciales, que osciló entre menos 22% y menos 30,3% y aumentó del índice de polifasia que osciló entre el 25% y el 46,2% de todos los potenciales recogidos. El resto de los pacientes presentaba un patrón EMG normal con duración media de los potenciales dentro de límites normales y un porcentaje de polifasia entre 12,5 y 19,2% de los potenciales recogidos, hay que resaltar que el EMG fué anormal en 3 de los 4 casos que presentaban miopatía clínica.

En todos los casos hemos estudiado las velocidades de conducción motora y sensitiva de los nervios peroneo común, tibial posterior, mediano motor, cubital motor, mediano y cubital sensitivos.

En los 9 casos se estudió el peroneo común, siendo normal la latencia en todos salvo en el caso n° 24 en que estaba discretamente prolongada. Las velocidades de conducción fueron normales salvo en el caso n° 25 en que estaba discretamente enlentecida. En 3 casos la amplitud del potencial evocado estaba disminuido (n° 19, 20 y 26), siendo en el resto normal. Caso n° 21, la morfología del potencial evocado fué polifásico y en el resto normal.

En los 9 casos se estudió el nervio tibial posterior. En todos la latencia fué normal. Las V.D.C. discretamente enlentecidas en 2 casos (n° 21 y 25), y normales en el resto. La amplitud del potencial evocado fué normal en todos salvo en un caso (n° 23). La morfología fué normal. En los 9 casos se estudió el nervio mediano motor. La latencia fué normal en todos salvo en 2 casos (n° 25 y 27) en que estaban discretamente alargadas. En todos los casos las V.D.C. fueron normales. La amplitud del potencial evocado estaba reducida en un caso (n° 24). La morfología fué en todos normal. En los 9 casos se estudió el nervio cubital motor, en todos fueron normales la latencia y las V.D.C. La amplitud del potencial evocado estaba discretamente reducida en un caso (n° 24). La morfología fué en todos normal.

En los 9 casos se estudió el nervio mediano sensitivo, en todos fueron normales la V.D.C., la amplitud del potencial evocado y la morfología.

En los 9 casos se estudió el nervio cubital sensitivo, - siendo en todos normal las velocidades de conducción y la amplitud y morfología del potencial evocado. Estos resultados los resumimos en el cuadro nº 28.

9.2.4. Resultados histológicos

Se practicó biopsia muscular en 3 de los 8 pacientes, - aquéllos que presentaban debilidad muscular objetivada, miopatía clínica y patrón miopático en el EMG. En el cuadro nº 29, observamos que en ninguno existían alteraciones miopáticas, no existiendo reemplazamiento adiposo ni aumento del tejido conectivo - endofascicular, estando conservada la arquitectura fascicular y no existiendo fenómenos degenerativos de las fibras. Los 3 casos biopsiados presentaban atrofia aislada de fibras, siendo leve en 1, moderada en 1 e intensa en 1. Mediante técnicas histoenzimáticas, en 2 casos existía inversión de la reacción enzimática - oxidativa en fibras tipo II. En el cuadro nº 30, observamos que todos ellos presentaban acúmulos granulares de material fuertemente positivo para DPNH tetrazolium reductasa y SDH, estos acúmulos mitocondriales de localización subsarcolémica eran muy intensos en 1 caso y moderados en los otros 2. En 2 casos había - distribución irregular de las enzimas oxidativas con fibras carcomidas. En ninguno de los casos se apreciaron estructuras similares al core. En el cuadro nº 31 recogemos el diámetro medio de todas las fibras musculares tras el conteo de al menos 100 de -

éstas, como puede observarse, en todos los casos existen fibras - atróficas, de hasta 10 micras en los casos nº 19 y 21, y de 20 - micras en el caso nº 20. El diámetro medio está claramente disminuido en el caso nº 21.

Hemos valorado las poblaciones de las fibras mediante - ATP-asa, a pH 9,4, considerando tipo I las más negativas y tipo II las más positivas.

En el cuadro nº 32, recogemos la distribución porcentual por diámetros de las fibras tipo I. Tanto en los casos nº 20 como 21 existe atrofia discreta de fibras tipo I, mayor en el caso 21, si bien corresponde a una hembra.

En el cuadro nº 33, recogemos la distribución porcentual por diámetros de las fibras tipo II, en el que se observa atrofia de las fibras tipo II en los 3 casos, en cuantía similar en todos ellos, teniendo en cuenta que los casos 9 y 21 son hembras y el 20 varón.

En el cuadro nº 34, recogemos el porcentaje, diámetro medio de las fibras tipo I y II. Las fibras tipo I son especialmente abundantes en el caso nº 19, mientras que en los casos 20 y - 21 predominan las fibras tipo II. El diámetro medio está considerablemente disminuido tanto para las fibras tipo I como para las II en el caso nº 21. La desviación standard y el coeficiente de

variabilidad es anormal para la fibra tipo I en el caso 19 y para las fibras tipo II, el coeficiente de variabilidad es anormal en los 3 casos. Todo ello produce la presencia, en ausencia de hipertrofia, de una atrofia discreta de las fibras tipo I y más intensa de las fibras tipo II en 3 casos.

El coeficiente de anormalidad ($x = \sqrt{C.V.} + DS$), tanto para las fibras tipo I como para las fibras tipo II fué el siguiente:

Fibras tipo I	caso nº	x
	19	30
	20	18,5
	21	16
Fibras tipo II	19	23
	20	26,8
	21	25

Como puede observarse, es claramente anormal en el caso nº 19 para las fibras tipo I y en el caso nº 20 para las fibras tipo II (normal = 25).

En el cuadro nº 35, recogemos el porcentaje de los subtipos de fibras tipo II, todos ellos alterados en los 3 casos. En el caso nº 19 existe un aumento del porcentaje de II-A y II-C y ausencia de fibras II-B. En el caso nº 20 existe un porcentaje -

anormalmente alto de fibras II-B con deficiencia de las II-A y - normalidad de las II-C. En el caso nº 21, existe un aumento de - fibras tipo II-B y II-C con deficiencia de las II-A.

Nº	SEXO	EDAD	MESES CON HIPERF.TIR.	DEBILIDAD	MESES CON DEBILIDAD	ATROFIAS	P.PESO
19	H	57	8 - 9	+ +	8 - 9	+	N.P.
20	V	29	4	+ +	3	+	12
21	H	55	9	+ +	8	-	12
22	H	68	60	+	N.P.	-	+ N.P.
23	H	45	24	-	-	-	0
24	H	74	4	+	3 - 4	-	20
25	H	28	12	+	N.P.	-	0
26	H	34	5	-	-	-	19
27	H	66	9	+	8	-	11

CUADRO N° 24

Nº	SEXO	EDAD	T ₄ microgr/100 ml	T ₃ ng/ml	ANTICUERPOS TIROG.	ANTITIROIDEOS MICROS.	GAMMAGRAFIA TIROIDEA
19	H	57	> 22,5	> 4,74	0	1/6400	NODULO AUTONOMICO
20	V	29	> 22,5	> 4,74	0	0	HIPERPLASIA DIFUSA
21	H	55	21,4	> 4,74	0	1/6400	HIPERPLASIA DIFUSA
22	H	68	> 22,5	2,41	1/100	1/6400	HIPERPLASIA DIFUSA
23	H	45	17,9	3,9	0	0	NODULO AUTONOMICO
24	H	74	17,4	> 4,96	0	0	NODULO AUTONOMICO
25	H	28	20,5	2,7	0	1/6400	HIPERPLASIA DIFUSA
26	H	34	> 20,5	> 4,96	0	0	HIPERPLASIA DIFUSA
27	H	66	17,3	2,97	0	0	HIPERPLASIA DIFUSA

CUADRO Nº 25

Nº	CPK mU/ml	LDH mU/ml	AST mU/ml	ALT mU/ml	ALDOLASA U/l	COLESTEROL mg/100 ml	TGC mg/100 ml
19	8	148	6	4	1,7	120	110
20	37	165	10	5	-	150	142
21	8	117	9	9	0,9	150	96
22	8	173	10	11	2,6	169	128
23	16	160	13	4	0,9	150	120
24	8	129	6	3	2,1	153	174
25	5	118	10	11	1,7	136	84
26	8	182	7	9	-	154	82
27	12	262	8	7	2,1	176	60
normales 7 a 47 114 a 187 5 a 11,2 1,5 a 6,7 0,09 a 3,4 150 - 250 inf a 150							

CUADRO N° 26

HIPERTIROIDISMO

Nº	MUSCULO	FUERZA	ATROFIAS	AMPLITUD MAXIMO ESFUERZO	% DURACION POTENCIALES RESPECTO NOR ^{ad}	% POLIFASIA
19	Deltoides	3/5	SI	Normal	- 30,3	40,4
20	Cuadriceps	4,5	SI	Normal	- 28,5	25
21	Cuadriceps	4/5	NO	Disminuido	- 22	46,2
22	Cuadriceps	5/5	NO	Normal	+ 7,15	16
23	Cuadriceps	5/5	NO	Normal	- 6,8	12,5
24	Cuadriceps	4/5	NO	Disminuido	- 7,3	16
25	Cuadriceps	5/5	NO	Dismunido	- 8,15	10
26	Cuadriceps	5/5	NO	Normal	+ 10,9	19,2
27	Cuadriceps	NO va-- lorable	NO	Normal	- 7,1	17

EMG.: HIPERTIROIDISMO

CUADRO Nº 27

Caso nº	19	20	21	22	23	24	25	26	27
L.O. L.E.	0,686	0,896	0,921	0,941	0,772	1,044	0,765	0,823	0,941
V.C.O. V.C.E.	1,111	1,060	1,178	1,044	1,089	0,956	1,095	1,207	1,178
A.O. A.E.	0,367	0,735	4,667	1,667	1,400	1,167	1,941	0,412	6
M	N	N	P	N	N	N	N	N	N

Peroneo

Común

Caso nº	19	20	21	22	23	24	25	26	27
L.O. L.E.	0,869	0,868	0,855	0,849	0,879	0,854	0,632	0,714	0,943
V.C.O. V.C.E.	1,194	1,079	1,006	1,050	1,124	1,064	1,041	1,194	1,213
A.O. A.E.	6,000	1,571	2,714	1,143	0,257	4,857	1,114	1,928	1,028
M	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Tibial
Post.

Caso nº	19	20	21	22	23	24	25	26	27
L.O. L.E.	0,829	0,884	0,951	0,523	0,804	0,905	1,131	0,842	1,142
V.C.O. V.C.E.	1,237	1,091	1,137	-	1,109	1,157	1,145	1,101	1,292
A.O. A.E.	2,321	0,571	4,107	1,200	2,000	0,686	4,667	5	17,254
M	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Mediano
Motor.

L.O.: Latencia obtenida
L.E.: Latencia esperada
V.C.O.: Velocidad de conducción obtenida
V.C.E.: Velocidad de conducción esperada

Caso nº	19	20	21	22	23	24	25	26	27
L.O. L.E.	0,706	0,75	0,853	0,853	0,710	0,971	0,906	0,656	0,914
V.C.O. V.C.E.	1,172	1,070	1,25	1,230	1,211	1,218	1,123	1,140	1,139
A.O. A.E.	2,222	1,896	2,592	1,296	3,928	0,481	2,931	4,827	1,963
M	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Cubital
Motor.

Caso nº	19	20	21	22	23	24	25	26	27
V.C.O. V.E.E.	1,292	1,028	1,137	1,513	1,25	1,486	1,261	1,215	1,279
A.O. A.E.	13,461	3,333	6,410	2,272	1,75	5,833	1,667	6,667	3,53
M	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Mediano
Sensitivo

Caso nº	19	20	21	22	23	24	25	26	27
V.C.O. V.C.E.	1,588	1,176	0,621	1,228	1,302	1,179	1,164	1,144	1,521
A.O. A.E.	5,770	4,615	1,923	2,571	8,96	7,391	7,31	8,654	12,7
M	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Cubital
Sensitivo

A.O.: Amplitud obtenida
A.E.: Amplitud esperada
M : Morfología

CASO N°	ALTERACIONES MIOPATICAS	ATROFIA AISLADA DE FIBRAS	REVERSION HISTOQUIMICA
19	—	+ +	+
20	—	+	—
21	—	+ + +	—

HIPERTIROIDISMO

CUADRO N° 29

Nº	ACUMULOS MITOCONDRIALES	FIBRAS CARCOMIDAS	SIMILAR — CORE
19	+ + +	+ +	—
20	+	—	—
21	+	+	—

HIPERTIROIDISMO

FIGURA nº 30

CASO N°	Diámetro medio en Micras de todas las fibras						
	10	20	30	40	50	60	Diámetro medio micras
19	1	4	41	35	15	4	37
20	0	10	26	37	25	2	40
21	11	30	59	0	0	0	25

CUADRO N° 31

CASO N°	DIAMETRO Y PORCENTAJE FIBRAS TIPO I						
	10	20	30	40	50	60	MICRAS
19	0	0	33	23	15	4	
20	0	0	2	12	10		
21	0	8	26	0	0		

CUADRO N° 32

CASO N°	DIAMETRO Y PORCENTAJE FIBRAS TIPO II					
	10	20	30	40	50	60 MICRAS
19	1	4	8	12	0	0
20	0	10	24	25	15	2
21	11	22	33	0	0	0

CUADRO N° 33

Nº	II - A	II - B	II - C
19	71	0	29
20	22	78	0
21	11	85	4
NORMAL	38 V	62 V	0 (V y H)
	48 H	52 H	

HIPERTIROIDISMO

PORCENTAJE SUBTIPOS FIBRAS II.

CUADRO Nº 35

IX. RESULTADOS

9.3. EN LOS CASOS TRATADOS

9.3.1. Hipotiroidismo

Pudimos seguir a todos los enfermo hipotiroideos durante el tiempo en que ha sido realizada la presente tesis; el tiempo de seguimiento ha oscilado entre 2 y 46 meses, con una media por enfermo de 19,3 meses. Todos realizaron tratamiento sustitutivo con una mezcla de L-T-4 y T-3 a dosis variables según el control clínico y analítico, y con buena tolerancia al mismo, iniciándose de forma escalonada hasta alcanzar la dosis necesaria que osciló entre 45 y 350 microgrs./día de T-4 y entre 5 y 40 microgrs. de T-3 por día y vía oral. Todos ellos habían mejorado hasta la desaparición de su sintomatología general muscular, salvo en 2 - casos, el n° 8 en que refería discreta debilidad y el caso n° 16 portadora de una enfermedad de Steinert.

El tiempo que tardó en regresar la pérdida de fuerzas y la desaparición de los calambres musculares dolorosos es difícil de precisar, ya que los controles periódicos se hicieron en distintos momentos de la evolución.

Aquéllos pacientes que tenían niveles elevados de CPK se normalizaron durante el tratamiento. La media de la CPK en estos enfermos fué de 20,77 mU/ml con una desviación standard de 11,15, comparado con las cifras normales no muestran significación estadística. En 10 casos que seguimos estrechamente, la normalización de este parámetro, tardó entre 1 y 8 semanas. En 2 casos - (nº 17 y 18), con CPK normales, presentaron elevación de la misma a las 4 semanas de iniciado el tratamiento sustitutivo, normalizándose entre las 2 y 4 semanas después ó a las 8 semanas del inicio del tratamiento. La LDH igualmente descendió, salvo en 2 casos nº 13 y 14, sin embargo, persistió por encima de los valores normales en 6 casos. La media para el grupo de tratados fué 190,412 y D.S. 61,5, cifras que comparadas con las correspondientes a antes del tratamiento, muestran un significado estadístico de $p < 0,005$.

La aldolasa tendió a normalizarse, persistiendo discretamente elevada en 4 casos de 14. Comparado con las cifras normales y con los niveles antes del tratamiento, no tienen significación estadística.

La AST descendió en todos los casos, comparado con los niveles antes del tratamiento, muestra significación estadística $p < 0,0025$. Esta significación no existe al comparar con las cifras normales.

La ALT igualmente se normalizó, estando discretamente elevada en 2 casos, n° 3 y 5. Comparado con los niveles antes del tratamiento, existe significación estadística $p < 0,05$, esta significación desaparece al compararla con cifras normales. Estos aspectos se resumen en el cuadro n° 36. En el cuadro n° 37, recogemos las cifras basales de CPK y tras tratamiento sustitutivo. Se puede apreciar en 10 casos seguidos estrechamente la normalización de la CPK entre 1 y 8 semanas de iniciado el tratamiento.

En los cuadros n° 38 y 39, resumimos los meses de seguimiento, los niveles hormonales séricos con tratamiento sustitutivo, en el momento de finalizar el estudio y los hallazgos EMG - gráficos, así como el tiempo mediado entre el primero y segundo EMG. Todos presentaban niveles hormonales normales salvo el caso n° 15 con sobredosificación. EMG resultó normal en todos los pacientes tratados salvo en 2 pacientes, el n° 8 con panhipopituitarismo y el n° 16 con enfermedad de Steinert asociada a hipotiroidismo.

En el caso nº 15 se estudió en nervio mediano sensitivo, persistiendo una discreta disminución de la velocidad de conducción con normalización de la amplitud del potencial evocado.

En 2 casos (nº 11 y 15) se estudió el nervio cubital sensitivo, estando levemente enlentecida la velocidad de conducción en el caso nº 11, habiendo aumentado en ambos casos la amplitud del potencial evocado y la velocidad de conducción en el caso nº 15 tras tratamiento sustitutivo.

En 3 casos se repitió estudio histológico con objeto de evaluar la respuesta al tratamiento y ver si habían desaparecido las alteraciones histopatológicas, que previamente presentaban. Estos pacientes fueron los casos nº 4, 5 y 6. En el cuadro nº 41 recogemos antes y después del tratamiento las variaciones encontradas. En los 3 casos se mantenía atrofia aislada de fibras que persistía después del tratamiento; en todos existían depósitos de material granular fuertemente positivo para enzimas oxidativas incluida SDH, DPNH tetrazolium reductasa de localización subsarcoplasmática en igual cuantía a las observadas en la biopsia previa al tratamiento. Es llamativa la desaparición de las fibras carcomidas en 2 casos y la disminución en intensidad en el 3º.

En los 3 casos habían desaparecido las áreas mudas o si-lentes, carentes de actividad enzimática oxidativa y que anteriormente hemos denominado similares al core, tras el tratamiento.

tratamiento; en los casos n° 4 y 5 con porcentaje aumentado antes del tratamiento tendieron a normalizarse aunque en el caso n° 4 persiste anormalmente alto a los 23 meses de iniciado el tratamiento. La desviación standard y el coeficiente de variabilidad han permanecido normales. Respecto a las fibras tipo II, el porcentaje es normal en el caso n° 5 y muy ligeramente anormal en los casos 4 y 6. El diámetro medio sigue disminuido en los 3 casos. La desviación standar ha aumentado en el caso n° 5 y descendido en los otros 2. El coeficiente de variabilidad ha aumentado en el caso n° 5 y ha disminuido levemente en los otros dos.

En el cuadro n° 46 recogemos el porcentaje de los subtipos de fibras tipo II. Se observa la presencia de fibras II-C en porcentaje anormal tras el tratamiento en el caso n° 5 y 6, con aumento de las fibras II-B en los casos n° 6 y 4, y disminución igualmente de las II-B en el caso n° 5.

9.3.2. Hipertiroidismo

Todos los enfermos hipertiroides fueron tratados con antitiroideos y posteriormente cirugía o I-131; de los tres pacientes (n° 19, 20 y 21) que presentaban miopatía clínica y eléctrica, así como alteraciones histológicas, pudimos seguir estrechamente a 2 de ellos (n° 20 y 21), revertiendo la miopatía, tanto

desde el punto de vista clínico como electrofisiológico en 2-3 - meses de iniciada la mediación antitiroidea, y controlada la hiperfunción tiroidea. A continuación, exponemos los resultados de EMG, gráficos de los enfermos nº 20 y 21 tras tratamiento antitiroideo.

Nº	Músculo	Fuerza	Amplitud máximo esfuerzo	Duración de los potenciales % normalidad	% polifasia
20	Cuadriceps	5/5	Normal	-9,8	0
21	Cuadriceps	5/5	Levemente reducida	+10,5	4

En estos pacientes, no se practicó biopsia de control -
tras tratamiento.

Nº	Tiempo con Tº semanas	CPK mU/ml.	LDH mU/ml.	AST mU/ml.	ALT mU/ml.	Aldolasa U/l.
1	3	18	183	9	2	-
2	6	16	172	5	3	1,3
3	4	15	160	10	9	3,4
4	52	8	213	7	5	4,7
5	2	16	183	12	14	3,9
6	2	20	170	5	2	-
7	20	8	188	5	4	1,70
8	24	20	182	12	7	3,90
9	20	32	194	12	7	2,60
10	1-1/2	24	199	8	2	4,7
11	4	40	172	7	1	1,7
12	4	18	225	9	4	3,4
13	8	16	276	7	5	2,14
14	1	45	369	9	7	2,5
15	12	8	106	10	4	-
16	12	10	-	-	-	-
17	6	22	100	8	2	2,6
18	8	38	145	8	7	2,1
Normales		7 a 47	114 a 187	5 a 11,2	1,5 a 6,7	0,9 a 3,4

CUADRO N° 36

HIPOTIROIDISMO TRATADOS

Caso n°	CPK basal mUI/ml	CPK con trat° mUI/ml	Tiempo semanas
1	394	18	3
2	253	16	6
3	330	15	5
5	338	16	2
6	95	20	2
10	108	24	1,5
11	140	40	4
12	394	18	4
13	233	16	8
14	95	45	1

CUADRO N° 37

Nº	Músculos	Fuerza	Amplitud al máx.esfuerzo	Duración potenc. en % de la normad.	Polifasia	Otras caract.
1	Cuadriceps	4-5/5	Levemente reducido	+12	13	
2	Cuadriceps	5/5	Levemente reducido	+1,6	16	
3	Cuadriceps	5/5	Levemente reducido	-1,9	0	
4	Cuadriceps	5/5	Normal	+4,6	5	
5	Cuadriceps	4-5/5	Levemente reducido	-8,6	23	
6	Cuadriceps	5/5	Normal	-5	15	
7	Cuadriceps	5/5	Normal	-5	14,2	
8	Cuadriceps	4-5/5	Normal	-37	32	
9	Cuadriceps	5/5	Normal	-6,6	45,7	
10	Cuadriceps	5/5	Levemente reducido	+1,6	32	
11	Deltoides	4-5/5	Levemente reducido	+0,7	14	
12	Cuadriceps	4-5/5	Levemente reducido	+0,6	26,3	
13	Cuadriceps	5/5	Normal	-11,3	10	
14	Cuadriceps	5/5	Normal	+10	16,7	
15	Deltoides	5/5	Levemente reducido	+10,4	0	
16	Deltoides	4/5	Reducido	-44	40	Steinert
17	Cuadriceps	5/5	Normal	0	5	

CUADRO Nº 38

EMG: HIPOTIROIDISMO. TRATADOS

Nº	Meses seguimiento	T ₄ microgr./100 ml	T ₃ ng/ml	E M G meses entre 1º y 2º	Resultado
1	17	5,5	1,92	14	Normal
2	32	12,2	1,92	30	Normal
3	24	5,1	1,3	21	Normal
4	15	4,7	-	13	Normal
5	38	7,6	1,71	18	Normal
6	38	8,1	1,67	22	Normal
7	15	6,75	1,57	13	Normal
8	13	9,7	2,52	10	Miopático
9	11	10,1	1,82	8	Normal
10	46	4,6	-	45	Normal
11	8	5,6	1,89	5	Normal
12	10	4,5	1,32	8	Normal
13	10	9,4	1,87	5	Normal
14	46	9,9	1,84	44	Normal
15	5	12,4	3,12	4	Normal
16	15	4,8	1,32	2	Miopático
17	2	5,5	1,26	1	Normal
18	3	6,4	1,60	-	No repetido (Previo normal)

CUADRO Nº 39

Peroneo común	Caso n° 1 5 11 15				
	$\frac{L.O}{L.E}$	0,725	0,882	0,889	0,643
	$\frac{V.C.O}{V.C.E}$	1,089	1,02	1,091	1,193
	$\frac{A.O}{A.E}$	3,33	3,33	1,667	4
	M	P	N	N	P

Cubital motor	Caso n° 11 15		
	$\frac{L.O}{L.E}$	0,931	0,821
	$\frac{V.C.O}{V.C.E}$	0,999	1,344
	$\frac{A.O}{A.E}$	3,333	3,333
	M	N	N

Tibial posterior	Caso n° 11 15	
	$\frac{L.O}{L.E}$	0,745 0,641
	$\frac{V.C.O}{V.C.E}$	1,129 1,113
	$\frac{A.O}{A.E}$	1,714 2,571
	M	N N

Mediano sensitivo	Caso n° 15	
	$\frac{V.C.O}{V.C.E}$	0,920
	$\frac{A.O}{A.E}$	3,889
	M	N

Mediano motor	Caso n° 11 15 17		
	$\frac{L.O}{L.E}$	1,125	1,075 1,026
	$\frac{V.C.O}{V.C.E}$	1,111	1,011 1,091
	$\frac{A.O}{A.E}$	1,786	1,429 2,857
	M	N	N N

Cubital sensitivo	Caso n° 11 15		
	$\frac{V.C.O}{V.C.E}$	0,895	1,212
	$\frac{A.O}{A.E}$	7,333	9,333
	M	N	N

L.O: Latencia observada
 L.E: Latencia esperada
 V.C.O: Velocidad de conducción obtenida
 V.C.E: Velocidad de conducción esperada
 A.O: Amplitud obtenida
 A.E: Amplitud esperada
 M : Morfología

MIOPATIA HIPOTIROIDEA

VARIACION CON EL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

Caso nº	Acúmulos mitocondriales	Fibras carcomidas	Estructuras similares-core	Atrofia ais- lada. Fibras	
4	Pretrat.	+	++	+++	++
	Post. (13 m)	+	+	-	++
5	Pretrat.	+	+	+++	+
	Post. (18 m)	+	-	-	+
6	Pretrat.	+	+	+++	+
	Post. (6 m)	+	-	-	+

CUADRO Nº 41

Caso nº	Diámetro medio pretrat.	Fibras micras post.	Tiempo de tratamiento meses
4	42	34	13
5	56	45	18
6	34	42	6

CUADRO Nº 42

Caso n°	10	20	30	40	40	60	70	80	micras
4	Pret.	0	0	0	8	18	20	6	0
	Post.	0	2	9	22	9	3	0	0
5	Pret.	0	0	0	11	23	19	9	2
	Post.	0	0	1	6	16	12	3	0
6	Pret.	0	0	3	16	15	4	0	0
	Post.	0	0	5	13	26	12	2	0

CUADRO N° 43

PORCENTAJE FIBRAS TIPO I Y DIAMETROS

Caso n°	10	20	30	40	50	60	70	80	micras
4	Pret.	2	6	14	9	15	2	0	0
	Post.	3	16	21	12	3	0	0	0
5	Pret.	0	0	1	2	6	16	6	3
	Post.	0	6	15	15	16	10	0	0
6	Pret.	3	21	30	6	2	0	0	0
	Post.	0	7	22	11	2	0	0	0

CUADRO N° 44

PORCENTAJE FIBRAS TIPO II Y DIAMETROS

Caso nº	Tipo I				Tipo II				
	%	Diámetro medio	DS	CV	%	Diámetro medio	DS	CV	
4	Pret.	52	55	9	162	48	37	13	340
	Post. (13 m)	45	40	8	222	55	29	9	337
5	Pret.	66	56	11	198	34	60	11	185
	Post. (18 m)	38	53	9	161	62	41	19	463
6	Pret.	38	45	8	174	62	27	8	307
	Post. (6 m)	58	49	9	183	42	32	8	250
Normal		36 V	61 V	10	< 250	64 V	62-69 V	10	< 250
		39 H	53 H			61 H	42-52 H		

CUADRO N° 45

MIOPATIA HIPOTIROIDEA

VARIACION DEL PORCENTAJE Y DIAMETRO. FIBRAS CON TRATAMIENTO

Caso n°	II-A	II-B	II-C
4 Pret.	74	26	0
Post. (13 m)	20	80	0
5 Pret.	58	42	0
Post. (18 m)	53	27	20
6 Pret.	53	47	0
Post. (6 m)	0	87	13

CUADRO N° 46

MIOPATIA HIPOTIROIDEA
 VARIACION PORCENTAJE FIBRAS TIPO II
 SUBTIPOS CON TRATAMIENTO

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

X. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

10.1. HIPOTIROIDISMO

El 83,3 % de nuestros casos de hipotiroidismo, corresponden al sexo femenino, concordante con lo reseñado en la literatura, WERNER 1971 (310). La mayoría de los enfermos, 16 casos, 88,8 %, presentaban un hipotiroidismo primario y los 2 casos restantes el hipotiroidismo era debido a fallo hipofisario. En 5 casos, 27,7 %, presentaban anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales en suero a título elevado, sin bocio, compatible con tiroiditis crónica, WERNER 1971 (310). El 77,7 % de los casos presentaba debilidad muscular objetivada, de grado moderado en 9 y severo en 5, en ninguno muy severo, siendo de predominio a nivel de cinturas escapular y pelviana. Nuestro porcentaje similar a los diferentes autores tales como ASTROM y COLS. 1961 (36), OZKER y COLS. 1960 (97), aunque inferior al de otros autores (88,96). Como comentábamos en la primera parte de nuestra tesis, probablemente se

derive del interés del explorador en la búsqueda de este signo, ya que como dice SCARPALEZOS y COLS. 1973 (183), es frecuentemente subclínica. El 50% de nuestros pacientes presentaban calambres musculares dolorosos, cifras similares han sido reseñadas por OZKER y COLS. 1960 (97), y NICKEL y COLS. 1961 (96) e inferior a los descritos por COLLINGS 1964 (88) y ASTROM y COLS. 1960 (36). Ninguno de nuestros pacientes presentaban atrofia ni hipertrofias musculares al igual que en la serie de ASTROM y COLS. 1960 y NICKEL 1961 (96); DUBENKHO y ZAKHARIEV 1977 (25) encuentran en sus series el 2,5 % de formas hipertróficas y el 2,2 % de formas atróficas entre 177 pacientes.

La CPK sérica estaba elevada en 13 casos, 72,2 % de nuestros pacientes, porcentaje similar a los de GRAIG y ROSS 1963 (51), FLEISHER y COLS. 1965 (163) y discretamente inferior a los de GRAIG y SMITH 1965 (164) e IZUMI 1971 (167); en general, lo más reseñado son porcentajes por encima del 60% (ver tabla nº 4). Dos de nuestros pacientes con CPK normal tenían hipopituitarismo, este aspecto de normalidad de la CPK en hipotiroidismo hipofisario, ha sido reseñado por GRIFFITHS 1965 (53). La LDH estaba elevada en el 77,7 % de nuestros casos, porcentaje similar al de FLEISHER y COLS. 1965 (163). Las transaminasas AST y ALT estaban elevadas en el 66,6 % y 50% respectivamente. FLEISHER y COLS. 1965 (163), encuentran elevaciones de la AST en el 46% de sus pacientes. La aldolasa sérica estuvo elevada en 30,7 % de nuestros pacientes, mientras que GRIFFITHS 1965 (53), aporta elevaciones hasta en el 60% de sus casos.

La paciente con hipotiroidismo y enfermedad de Steinert, presenta el interés de ser el 3^{er} caso reseñado en la literatura con esta asociación: STAMBURY y COLS. 1954 (311), BRUMLIK y MAIER 1972 (312).

No hemos encontrado relación entre el tiempo de evolución del hipotiroidismo, los niveles hormonales de hormonas tiroideas T_4 y T_3 , niveles séricos de enzimas musculares y la debilidad muscular.

En 13 pacientes, 72,2 %, existía un patrón miopático en el EMG. Uno de éstos era portador de una distrofia miotónica además del hipotiroidismo, por lo que si excluimos a esta paciente, ya que tiene razones suficientes para presentar un patrón miopático de EMG, el porcentaje de patrón miopático EMG por hipotiroidismo es del 66,6 %. RAMSAY 1964 (89), en una revisión de lo publicado, encuentra entre el 31 y 42% y SCARPALEZOS y COLS. 1973 (183) un 8%. No existe una correlación estrecha entre la existencia de miopatía clínica y eléctrica, ya que 2 enfermos que presentaban miopatía clínica leve no tenían patrón miopático EMG y al revés una paciente sin miopatía clínica, presentaba una miopatía desde el punto de vista eléctrico.

En 2 pacientes 11,1 %, presentaron una polineuritis subclínica puesta de manifiesto mediante los estudios electrofisiológicos. SCARPALEZOS y COLS. 1973 (183), encuentran en el 17% de sus pacientes disminución de las velocidades de conducción en -

los nervios explorados y en el 35% latencia distal prolongada. - Ninguno de nuestros enfermos presentaba síndrome del tunel carpiano. Entre 51 enfermos, ESCARPALEZOS y COLS. 1973 (183) solamente encuentran un sólo caso que supone un 2% de su serie.

Desde el punto de vista histológico, en 3 casos, 16,6 % hemos encontrado alteraciones miopáticas consistentes en infiltración grasa y aumento del conectivo interfascicular y perimisial, siendo estas alteraciones intensas en el caso de hipotiroidismo acompañante de enfermedad de Steinert, en los otros 2 casos las alteraciones eran más discretas. En el caso de enfermedad de Steinert, presentaba además núcleos centrales, algunos formando cadenetas y fibras en anillo.

Se encontró atrofia aislada de fibras en 16 de los 18 casos, 88,8 % del grupo.

Las fibras de tipo II, estaban atróficas en los 16 casos y las de tipo I en la enferma portadora de enfermedad de Steinert e hipotiroidismo, así pues, en relación con el hipotiroidismo en el 83,3 % de los casos existía atrofia de fibras tipo II. MCKERAN y COLS. 1975 (206), encuentran en 6 hipotiroideos atrofia de fibras tipo II, más marcada en 3 de ellos. GORI y COLS. 1971 (45), señalan idénticos resultados. En un caso, nº 14, además de atrofia de fibras tipo II existía necrosis de las fibras tipo I. SPIRO y COLS. 1970 (43), señalan atrofia de fibras tipo

I en una niña de 3 años y medio con cretinismo e hipertrofia muscular o síndrome K-D-S, que revertió tras tratamiento sustitutivo. Se ha demostrado atrofia de fibras tipo II en diversas situaciones caracterizadas en general por la inactividad física: reposo prolongado en cama, enfermedad del tracto piramidal, miastenia gravis y enfermedades del tejido conectivo-vascular, polimialgia reumática, artritis reumatoide +: BROOKE 1973 (313), McKE-RAN y COLS. 1975 (206), y ésta sería probablemente la causa de la atrofia de las fibras tipo II en el hipotiroidismo. No obstante, deben contribuir otra serie de factores ya que: a) algunos autores han apuntado la existencia de atrofia de fibras tipo I en el hipotiroidismo y b) EDSTROM 1970 (314) ha señalado atrofia de fibras tipo I en el cuádriceps, en situaciones de inmovilidad de la rodilla. Otra posible patogenia que explicaría la atrofia de las fibras tipo II, es el hecho de que estas fibras son más ricas en miofosforilasa que las I y estas últimas a su vez son más ricas en enzimas oxidativas mitocondriales que las II, DUBOVITZ y PEARSE 1960 (315). Las fibras tipo II, obtendrían el ATP a través de la glicolisis y glucogenolisis, mientras que las I dependerían fundamentalmente de la respiración mitocondrial. Es bien conocido como la tiroxina facilita la estimulación de la adrenalina sobre la adenilciclase, que conduce a la activación de la fosforilasa y ruptura del glucógeno. La falta de tiroxina conduciría a una disminución de la utilización del glucógeno, y como las fibras tipo II son las más dependientes de este sustrato para obtener su energía, serían las más dañadas con una atrofia consecutiva de las mismas.

GORI y COLS. 1971 (45), han encontrado en 3 casos de hipotiroidismo congénito afectación de ambos tipos de fibras I y II, si bien más marcadas en las fibras tipo I con atrofia de estas últimas, como ya hemos comentado. BLANES BERENGUER 1975 (316), ha encontrado experimentalmente atrofia de fibras tipo I en ratas hipotiroideas.

Como hemos podido señalar se han encontrado atrofas de fibras tipo II y en menos ocasiones de tipo I, siendo difícil manifestarse sobre el mecanismo por el cual en el hipotiroidismo existe atrofia de fibras musculares.

ENGEL y WARMOLTS 1973 (317), han comparado la unidad motriz a un árbol cuya raíz, tronco y ramas corresponden a la segunda neurona y las hojas del árbol a las fibras musculares. La afectación de las hojas del árbol puede estar en relación con una afectación de la raíz (mecanismo neuropático) o afectación de las hojas (mecanismo miopático), pero esta íntima interdependencia hace que en ocasiones sea difícil precisar cual es el mecanismo principal, por ejemplo en la atrofia muscular por desuso es incierto que el mecanismo es miopático o neuropático. Han señalado estos autores 4 factores a través de los cuales, la segunda neurona ejerce su influencia sobre las fibras musculares:

- 1) factor excitador o acetil colina,
- 2) factor trófico, mantenedor del tamaño y salud,
- 3) factor trófico-tipo, mantenedor del tipo histoquímico y
- 4) factor inhibidor o previsor de la descarga espontánea.

Así pues, cuando falla por ejemplo el factor trófico neuronal, la alteración sobre las fibras sería neuropática, pero también puede ser miopática, ya que la fibra muscular puede ser incapaz de recibir o traducir esta influencia trófica.

En 16, 88,8 % de los casos, presentaban acúmulos mitocondriales subsarcolémicos, estos cambios son inespecíficos, ya que se han demostrado en más de 25 enfermedades neuromusculares diversas, entre las que se encuentran no sólo la miopatía hipotiroidea, sino también la miopatía experimental tirotóxica, RICOY y TRUEBA 1973 (318).

En 14 casos, 77,7 % existían fibras carcomidas en las fibras tipo I. El significado de esta alteración es oscura. Si bien es ciertamente más común en las miopatías que en las neuropatías, habiendo sido encontradas en situaciones tan diversas como la enfermedad de Parkinson y la polemiialgia reumática, DUBOWITZ y BROOKE 1973 (303).

En 13 casos, 72%, existían zonas similares al core en las fibras tipo I. Estas zonas generalmente centrales y desprovistas de actividad enzimática oxidativa, bien únicas o múltiples, estaban presentes en escasa cuantía en 6 casos, moderada en 4 y en gran cuantía en 3. En uno de los casos como zonas de core estructurado, fuertemente positivo con ATP-asa y negativo con SDH y DPNH tetrazolium reductasa. El resto, cores no estructurados, presentaban zonas mudas para ambas tinciones. Desconocemos la significación de estos hallazgos, hasta la actualidad no referidos en la miopatía hipotiroidea.

Hemos observado 17 casos con microscopio electrónico, correspondientes a los casos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, - 12, 14, 17, 18, 20, 21), según la técnica anteriormente descrita.

En todos ellos los hallazgos han sido similares, variando únicamente de intensidad, según el grado de afectación tabulada en el estudio histoquímico.

El hallazgo más constante ha sido la presencia de dilataciones de los espacios intermiofibrilares, que aparecen ampliados y conteniendo glucógeno libre, mitocondrias y sacos de retículo constantemente dilatados.

En relación con las mitocondrias se observan constantemente gotas amorfas, limitadas por una unidad de membrana, y de aspecto electrónlúcido (vacuolas lipídicas), aparecen adosadas a la membrana externa de la mitocondria.

En relación con los sacos de retículo se observan constantemente, con intensidad variable, membranas arrolladas en espiral laxa, y sólo ocasionalmente en forma compacta simulando figuras mielínicas; estas formaciones membranosas aparecen en el interior de los sacos dilatados del retículo sarcoplásmico. En todos los casos son muy patentes las zonas de contacto entre el retículo liso y tubos transversos (tubos T), son visibles en todos los espacios intermiofibrilares, constituyendo las triadas, pero sin mostrar anormalidad alguna.

Con menor frecuencia se observan cuerpos densos en el seno de los espacios intermiofibrilares; estos cuerpos densos aparecen limitados por una membrana, y ocasionalmente pueden mos---trar contenido pleomórfico, en el que alternan zonas de gran densidad, con figuras membranosas y zonas electronlúcidas (lisoso--mas). Los lisosomas complejos son especialmente visibles en las zonas subsarcolemmales, y en la vecindad del núcleo.

En los casos con mayor afectación destaca el aumento del número de mitocondrias, que adquieren formas anormales, aunque - generalmente no presentan alteraciones estructurales, comportán--dose como megaorganelas pleoconiales. Sólo en dos casos hemos po--dido observar además de los aspectos megaconiales, la presencia en el seno de las crestas mitocondriales de inclusiones lamina--res de aspecto cristalino dispuestas paralelamente a modo de ga--lones. Estas inclusiones cristalinas han sido señaladas en el hi potiroidismo por NORRIS y PANNER 1966 (38) entre otros autores.

Estas mitocondrias son especialmente abundantes en las - zonas subsarcolemmales y de éstas en la vecindad de los núcleos. Aparecen asociadas a gotas lipídicas, a glucógeno y constantemente a proliferación del retículo liso dilatado.

La proliferación del retículo liso dilatado adquiere en los dos casos con inclusiones cristalinas intramitocondriales, - imágenes anormales, disponiéndose sacos paralelos, apilados y - orientados circunferencialmente o en espiral; junto a ellos se -

observan imágenes de tubos apuestos cortados transversalmente, - originando imágenes en panal de abeja. Alteraciones similares - han sido descritas en el hipotiroidismo: AFIFI y COLS. 1974 (49) y en otras situaciones como parálisis periódica hipopotasémica - con hipertiroidismo, BERGMAN y COLS. 1970 (257); parálisis periódica hiperpotasémica, McDONALD y COLS. 1968 (280); distrofia miotónica SCHOTLAND 1970 (281) y atrofia por denervación, PELLEGRINO y FRANZINI 1963 (282).

No hemos observado alteraciones constantes en el compo-- nente miofibrilar, estando en todos los casos la estriación miofibrilar conservada, y la banda Z de espesor, densidad y orientación uniforme. En los casos con imágenes histoquímicas similares a core, no pudimos identificar el componente estructural de éstos, caracterizado por una anormalidad miofibrilar bien conocida y reseñada por diversos autores como DUBOWITZ y ROY 1970 (283), y ENGEL 1970 (284).

X. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

10.2. EN EL HIPERTIROIDISMO

En nuestros 9 casos de hiperfunción tiroidea, 8 eran hembras, 88,8 %, concordante con la mayor frecuencia en las hembras; WERNER 1971 (310) encuentra una frecuencia de 4,4 a 8,2 hembras por un varón en la edad media de la vida. Según este mismo autor, la frecuencia del hipertiroidismo por hiperplasia difusa y bocio nodular, varía de unas a otras series. Todos nuestros casos corresponden a la forma de miopatía tirotóxica, no existiendo formas de PPT ni miastenia gravis asociada a hipertiroidismo ni miopatía ocular. La debilidad como síntoma era manifestado por 8 de los 9 casos, 88,8%. Cifras del 61,5 han señalado PIPBERGER y COLS. 1955 (70) y en menor cuantía RAMSAY 1966 (105), el 54% LUDIN y COLS. 1969 (109). La debilidad objetivada mediante balance muscular en 4 de los 9 casos, 44,4 %, 2 de ellos con amiotrofias. En 1 caso la debilidad era severa y en el resto moderada. Este -

porcentaje es inferior al de otros autores, habiéndose señalado variaciones entre el 55% hasta la 81,5% (ver cuadro nº 3). En nuestros casos, la debilidad había comenzado de forma prácticamente simultánea a los síntomas de hiperfunción tiroidea. No encontramos relación entre la duración de la hiperfunción tiroidea y la presentación de la miopatía, concordante con lo reseñado en la literatura, RAMSAY 1974 (89); tampoco existe correlación en nuestros pacientes entre la pérdida de peso y la presentación de miopatía, hecho señalado por RAMSAY 1974 (89). La existencia de anticuerpos antitiroideos en 4 de los pacientes, frente a tiroglobulina y antígeno microsomal en 1, frente a antígeno microsomal en otros 3 ha sido señalado en la literatura y su significado no está aclarado WERNER 1971 (310), y se ha postulado la hipótesis de una tendencia de carácter hereditario familiar para la producción de los mismos ya que familias de estos pacientes, por otro lado eutiroideas, también presentan anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomal en el suero.

En todos los casos la CPK estaba dentro de límites normales, tal y como se ha reseñado en la literatura (ver tabla nº 4). Es posible que el exceso de hormona tiroidea produzca una inhibición de la CPK, como ha demostrado ASKONAS 1951 (264). La LDH, - estaba discretamente elevada en un caso, siendo normal en el resto. KRUSKEMPER y COLS. 1969 (166), es el único autor que encuentra elevada esta enzima, a diferencia del resto de los autores - que encuentran cifras normales (ver tabla nº 4). Las transamina-

sas AST y ALT fueron normales en todos nuestros casos, hallazgo similar al de PANGARO 1970 (169), aunque otros autores han encontrado cifras elevadas (ver tabla n^o 4) y según IZUMI 1971 (167), la fuente de la elevación de transaminasas en el hipertiroidismo es el hígado, mientras que en el hipotiroidismo la elevación de transaminasas, LDH, e incluso de la CPK lo achaca a un retraso del aclaramiento de estas enzimas por el hipometabolismo general.

En el 33% de los pacientes, el EMG mostraba un patrón miopático. Los 3 pacientes presentaban miopatía clínica. Otro de los pacientes con miopatía clínica no tenía alteraciones en el EMG. La frecuencia de las alteraciones EMG gráficas en el hipertiroidismo varía desde un 61,5 % que señala SATOYOSHI y COLS. 1963 b (77) hasta el 100% de los casos de HED y COLS. 1958 (103) (ver tabla n^o 7). El tipo de alteraciones no es especificado por SATOYOSHI y COLS. 1963 b (77), otros autores señalan aumento de polifasia, disminución de la duración del potencial de acción y patrón interferencial denso. Es RAMSAY 1965 (104) el que encuentra en 92,6 % de sus enfermos un aumento estadístico del porcentaje polifasia y disminución de la duración de los potenciales de acción. En nuestros casos no hay correlación entre el grado de hipertiroidismo ni la duración del mismo, sin embargo, si existe correlación entre la debilidad muscular objetivada, ya que dos enfermos con este signo tenían patrón miopático en el EMG; hallazgo reseñado por diversos autores como HARVARD y COLS. 1963 (108) y RAMSAY 1974 (89). Ninguno de estos pacientes presentaba sintomatología ni a la exploración, ni datos electrofisiológicos de neuropatía.

En los troncos nerviosos explorados existían mínimas alteraciones. Así, en el peroneo común la latencia discretamente prolongada en el caso nº 24 con una disminución del potencial evocado en los casos nº 19, 20 y 26, y morfología polifásica en el caso nº 21. En el tibial posterior un discreto acortamiento de la velocidad de conducción en los casos nº 21 y 25, con una disminución del potencial evocado en el caso nº 23. En el nervio mediano motor, la latencia estaba discretamente alargada en los casos nº 25 y 27 y reducción del potencial evocado en el caso nº 24. En el nervio cubital motor únicamente la amplitud del potencial evocado estaba levemente disminuido en el caso nº 24. Ninguno de los pacientes mostró trastornos del nervio cubital sensitivo ni del nervio mediano sensitivo. Estas levísimas alteraciones no justifican el diagnóstico de polineuropatía, dándose la circunstancia de que la media de edad es alta en este grupo, resultaría por tanto problemático achacar estas leves alteraciones a una neuropatía secundaria al hipertiroidismo, de acuerdo con la literatura.

Los 3 pacientes con miopatía clínica y EMG gráfica y que fueron biopsiados, no presentaban alteraciones miopáticas tales como reemplazamiento adiposo ni aumento del tejido conectivo endo ni perinisial, estando conservada la arquitectura fascicular. En todos existía una atrofia de fibras tipo II. En 2 casos (nº 20 y 21) además una discreta atrofia de las fibras tipo I. En dos casos (nº 20 y 21), se evidenció una inversión de la reacción enzimática oxidativa al comportarse algunas fibras tipo I

como II, con NADH-Tetrazolium-Reductasa. Esta alteración es signo precoz de denervación, DUBOWITZ y BROOKE 1973 (303), aunque como dicen dichos autores, también se ve polimiositis, distrofia facio escápulo humeral y distrofia oculo-faringea, siendo una de las razones por las que se achaca un componente denervativo en estas enfermedades. Como ya hemos comentado la atrofia de fibras tipo II se ve en numerosas situaciones, es un hallazgo inespecífico, y habitualmente se ve en situaciones de inmovilidad o desuso. Como ya comentábamos, las fibras tipo II pueden ser afectadas por diversos mecanismos, según han propuesto ENGEL y WAR----MOLTS 1973 (317). GERING y MITTELBACH 1978 (319) han encontrado en animales de experimentación, hechos hipertiroideos, atrofia de fibras tipo I.

X. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

10.3. TRATADOS

Todos los enfermos fueron tratados, los hipotiroideos con tratamiento sustitutivo y los hipertiroideos con antitiroideos y algunos intervenidos. De los 18 enfermos hipotiroideos, pudimos seguir a todos. La miopatía clínica revertió en 16 casos, persistió en el caso de la enfermedad de Steinert y en el otro caso con panhipopituitarismo aunque muy mejorada; así pues, no tenemos en cuenta el caso de la enfermedad de Steinert, la miopatía clínica revertió en el 94% al tiempo de finalizar el estudio. Es habitual este comportamiento en este tipo de miopatía. Igualmente, en aquéllos casos con CPK elevada, ésta se normalizó en todos ellos, y en 10 casos que seguimos más estrechamente la normalización de este parámetro tardó entre 1-8 semanas (casos nº 1, 2, 3, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14). GRAIG y ROSS 1963 (51) indican que la vuelta a la normalidad de la CPK durante el tratamiento sustitutivo depende de diversos factores, como niveles de parti-

da de CPK, antigüedad de la hipofunción tiroidea, posología y -
 preparado utilizado, estando de acuerdo la mayoría de los auto--
 res como GRIFFITHS 1963 (52), SAITO y COLS. 1963 (149), GRAIG y
 SMITH 1965 (164), ECKBOM 1966 (165), que se normaliza la CPK en-
 tre 2 y 16 semanas. Uno de nuestros casos (nº 1) tras haberse -
 normalizado las cifras de CPK, suspendió la medicación durante -
 6,5 meses, y de nuevo se elevaron los niveles de CPK. Por idéntico
 cos motivos la enferma suspendió la medicación sustitutiva y a -
 las 3 semanas los niveles de CPK permanecían normales, por lo -
 que en este caso podemos afirmar que suspendida la medicación -
 sustitutiva la CPK se elevó después de 3 semanas y antes de 6 mes
 ses.

La CPK descendió de forma estadísticamente significativa,
 comparado con los niveles de antes de iniciar el tratamiento -
 $p < 0,0005$. Igualmente sucedió con la LDH tras el tratamiento -
 siendo el significado estadístico, comparado con los niveles an-
 tes del tratamiento de $p < 0,005$. Idéntica situación observamos
 con la AST que muestra un descenso, tras el tratamiento, muy sig-
 nificativo $p < 0,0025$. La ALT muestra un descenso también signi-
 ficativo $p < 0,05$. No existe significación estadística en el des-
 censo de la aldolasa, al comparar los niveles antes y después -
 del tratamiento.

En todos los casos en que existía un patrón miopático en
 el EMG, revertió a excepción de 2 casos: uno con enfermedad de -
 Steinert (nº 16) en que persistían las características típicas -

de esta enfermedad y en el caso n° 8 en que clínicamente ya presentaba una moderada pérdida de fuerza de localización proximal en la exploración física, por lo que podemos afirmar que en el 94% de los pacientes hipotiroideos revertió la miopatía clínica y EMG gráfica tras el tratamiento sustitutivo persistiendo ambas alteraciones, clínica y eléctrica, en 1 sólo caso portador de un panhipopituitarismo. El intervalo entre el 1º y 2º EMG osciló entre 1 mes y 45 meses, con un tiempo medio de 15,3 meses. En los 2 pacientes con polineuropatía electrofisiológica, ésta re--vertió entre uno y 8 meses, tiempo que medió entre ambas exploraciones electrofisiológicas. No existen datos concretos del tiempo que tarda en desaparecer el patrón miopático en el EMG, tras tratamiento sustitutivo.

En 3 casos se repitió el estudio histológico entre los 5 y 14 meses después de la primera biopsia y de iniciar el tratamiento sustitutivo. En 2 de ellos persistía la atrofia aislada de fibras tipo II. Habían desaparecido en 2 casos las fibras carcomidas y disminuido notablemente en el 3º. Igualmente habían desaparecido las áreas similares al core en los 3 casos. En 2 casos exigió un porcentaje anormalmente elevado de fibras tipo II-C.

MCKERAN y COLS. 1975 (206) han realizado un estudio du--rante tratamiento sustitutivo en la miopatía hipotiroidea, encon

trando que a los 2 años de iniciado el tratamiento, todavía persistía la atrofia de fibras tipo II en sus casos.

Pudimos seguir a 2 de los 3 pacientes con miopatía hipertiroidea y los dos recuperaron fuerzas hasta la normalidad, siendo esta recuperación entre los 2-3 meses después de iniciado tratamiento antitiroideo, estando entonces controlada la hiperfunción tiroidea, tal y como ha sido señalado en la literatura por HARVARD y COLS. 1963 (108) y RAMSAY 1974 (89) entre otros. No practicamos nueva biopsia en estos enfermos ya que no encontramos justificación para realizarla.

CONCLUSIONES

XI. CONCLUSIONES

Hemos estudiado 27 pacientes con afectación tiroidea; 18 pacientes hipotiroideos con edades comprendidas entre 25 y 75 - años, 15 hembras y 3 varones con una edad media para el grupo de 52 años, siendo para los varones de 50 y para las hembras de - 52,5. En 14 casos se estimó por la historia clínica la duración del hipotiroidismo, entre 10 años y 6 meses, con un tiempo medio de 3,75 años. Los pacientes han sido seguidos entre 2 y 46 meses, con una media por enfermo de 19,3 meses. En este grupo de enfermos hipotiroideos, hemos podido constatar:

1. La miopatía hipotiroidea es más frecuente de lo señalado en la literatura. En el 77,7 %, existe una miopatía clínica, con afectación proximal, a nivel de cinturas escapular y pelvianas. La miopatía clínica nunca fué muy severa. El 50% de los pacientes presentaban calambres musculares dolorosos. Tras tratamiento sustitutivo, todos los pacientes mejoraron, desapare-

ciendo la debilidad muscular salvo en 2 pacientes, una paciente con enfermedad de Steinert asociada a hipotiroidismo (tercero con esta asociación señalada en la literatura) y otra paciente con panhipopituitarismo - que a los 13 meses persistía, aunque mejorada de su miopatía.

2. En el 72,7 % existían niveles elevados de CPK sérica, que comparado con individuos normales, muestra una significación estadística ($p < 0,001$). En el 77,7 % existían niveles elevados de LDH sérica, que al ser comparados con individuos normales, muestra significación estadística ($p < 0,005$). La AST estaba elevada en el 66,6 % de los casos, esta elevación es también significativa ($p < 0,005$). La ALT se encontró elevada en el 50% de los casos, elevación significativa estadísticamente ($p < 0,005$). La Aldolasa estaba elevada en el 30,7 % , elevación que no muestra significación estadística.

Tras tratamiento sustitutivo, la CPK se normalizó en todos los casos, al tiempo de finalizar el estudio. En 10 casos, el tiempo que tardó en normalizarse la CPK osciló entre 1 y 8 semanas. El descenso de la CPK es significativo ($p < 0,0005$). En 2 pacientes con CPK previamente normales, se elevaron transitoriamente al inicio del tratamiento sustitutivo.

La LDH descendió de forma significativa tras el tratamiento ($p < 0,005$).

La AST se normalizó. Comparado con los niveles antes del tratamiento, muestra un descenso significativo - ($p < 0,0025$).

La ALT se normalizó y muestra un descenso significativo ($p < 0,05$).

La Aldolasa descendió, pero comparado con los niveles previos no es significativo.

3. En el 72,2% de los pacientes, existía un patrón miopático en el EMG, caracterizado por disminución de la amplitud y duración de los potenciales y aumento de la polifasia. En el 11%, existía una polineuritis subclínica. Tras tratamiento sustitutivo, la miopatía eléctrica revertió en todos los casos salvo en 2: en la paciente con enfermedad de Steinert asociada a hipotiroidismo y en la paciente con panipopituitatismo, exactamente los 2 casos en que clínicamente la miopatía no revertió tras tratamiento sustitutivo.
4. En 3 casos, 16,6%, existían alteraciones miopáticas en la biopsia muscular. En 16 casos, 88,8%, existía una atrofia de fibras tipo II, más intensa en 7 casos,

48,8 %. La paciente portadora de la enfermedad de Steinert, presentaba también atrofia de fibras tipo I. En el 88,8 %, existían acúmulos de mitocondrias en región subsarcolémica de las fibras tipo I. En el 77,7 %, existían fibras carcomidas. En 13 casos, 72,2 %, existían áreas similares al core, generalmente centrales, únicas o múltiples, siendo estas alteraciones muy intensas y frecuentes en 3 casos y menos frecuentes en los otros 9 restantes. Se rebiopsiaron 3 pacientes - tras tratamiento sustitutivo entre 6 y 18 meses de - iniciado el mismo, habiendo desaparecido las imágenes parecidas al core en los 3 casos, desaparecido las fibras carcomidas en 2 y disminuido en el tercero, persistiendo en todos la atrofia de las fibras tipo II.

5. No hemos encontrado relación entre el tiempo de evolución del hipotiroidismo, miopatía clínica, niveles séricos de enzimas musculares, niveles hormonales tiroideos, miopatía eléctrica y alteraciones histológicas.

Entre los 9 pacientes hipertiroideos, 8 eran hembras y un varón, con edades comprendidas entre los 28 y 74 años, con una edad media para el grupo de 50,6 años y para las hembras de 53,3 años, el único varón tenía - 29 años. Se estimó la duración del hipertiroidismo entre 4 y 60 meses, con una media de 15 meses para el -

grupo, siendo en las hembras de 16,4 ~~m~~ meses y en el va
rón de 4 meses. En este grupo de pacientes hipertiroii
deos, hemos podido constatar:

- 1) La astenia era manifestada en 7 de los pacientes, 67% de los casos, sin embargo, la miopatía clínica se objetivó en 4 pacientes, 44,5% del grupo, siendo severa en un caso y moderada en los otros 3 pacientes. La miopatía era proximal a nivel de cinturas escapulares y pelvianas. La mitad de los casos, 2 pacientes, que presentaban miopatía clínica, presentaban atrofas musculares evidentes a nivel de cinturas escapulares. La miopatía clínica había comenzado de forma paralela a los síntomas de hiperfunción toroidea. La frecuencia de la miopatía en este grupo es algo menor que lo reseñado en la literatura. Tras el control de la hiperfunción tiroiidea entre 2 y 3 meses, la miopatía remitió.
- 2) La CPK, LDH, AST y ALT, estaban dentro de límites normales y no muestran significación estadística - al ser comparado con individuos normales.
- 3) En 3 pacientes con miopatía clínica, 33,3%, del - grupo, se constató la existencia de un patrón miopático en el EMG. Las velocidades de conducción mou

tora en los nervios peroneo común, tibial poste---
rior, mediano y cubital, así como las velocidades
de conducción sensitiva del nervio mediano y cubi-
tal, fueron en todos los casos, 100% normales. -
Tras el control de la función tiroidea, el patrón
EMG en 2 de los 3 casos que seguimos, fué normal -
entre los 2 y 3 meses de iniciado el tratamiento.

- 4) En los 3 casos con miopatía clínica y eléctrica, -
no existían alteraciones miopáticas en la biopsia
muscular, no habiéndose biopsiado el resto de los
pacientes en que no se objetivaron miopatía clíni-
ca y eléctrica. En los 3 casos existía atrofia ais-
lada de fibras tipo II y en 2 además, una discreta
atrofia de fibras tipo I. Existía reversión histo-
química en 2 de los 3 pacientes, aquéllos que pre-
sentaban discreta atrofia de las fibras tipo I. -
Dos pacientes presentaban fibras carcomidas y en -
ningún caso imágenes similares al core.

- 5) No hemos encontrado correlación entre el tiempo de
evolución del hipertiroidismo, pérdida de peso, ni
veles hormonales séricos de hormonas tiroideas, -
miopatía eléctrica y alteraciones histológicas. -
Existía correlación entre la presencia de atrofas
musculares, miopatía eléctrica y alteraciones his-
tológicas.



Finalmente, si comparamos ambos grupos de enfermos hipo e hipertiroideos, con edades y sexos similares, podemos concluir:

1. La miopatía hipotiroidea ha sido más frecuente que la hipertiroidea. Solamente en la hipertiroidea se apreciaron atrofas musculares.
2. Los enzimas séricos CPK, LDH, AST, ALT y Aldolasa, es tán elevados en el hipotiroidismo y normales en el hi pertiroidismo, con significación estadística al compa rar ambos grupos en CPK ($p < 0,001$), LDH ($p < 0,0005$) y AST ($p < 0,01$).
3. En el 72,2% de los hipotiroideos, existía patrón mio pático electromiográfico, mientras que ésto sucedió - en el 33,3% de los hipertiroideos. En dos pacientes hipotiroideos existía una polineuritis subclínica, - siendo normales las velocidades de conducción en los hipertiroideos.
4. En ambos grupos existían, desde el punto de vista his tológico, atrofia de fibras tipo II. En los hipertiroideos, además de fibras tipo I en los 2/3 de los ca sos. Existía reversión histoquímica en 2/3 de los hipertiroideos y en ninguno de los hipotiroideos. Encon tramos imágenes similares al core únicamente en los - hipotiroideos.

5. Los hipotiroideos tratados, muestran un aumento del porcentaje de fibras subtipo II-C, al igual que sucede en los hipertiroideos. Tras el tratamiento adecuado de ambos grupos de enfermos, la miopatía clínica y eléctrica reversionó en ambos.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. ORD W.M.: Cases of Mixedema. Trans. Clin. Soc. Lond. 13:15, 1880.
2. ORD W.M.: On Some Disorders of nutrition related with affections of the nervous system. Brit. Med. J. 2:205, 1884.
3. BRUCK F.: Ueber einen Fall von congenitaler Makroglossie kombiniert mit allgeminer wahrer Muskelhypertrophie. Deutsch. Mediz. Wochenschr. 15:229, 1889.
4. KOCHER T.: Zur Verhütung der Cretinismus und Cretinos der Zustände nach neuen Forschungen. Deutsch. Z. Chir 26:556, 1892.
5. HOFFMANN J.: Weitere Beitrag zur Lehre von der Tetanie. Deutsch. Z. Nervenheilk 9:278, 1897.
6. DEBRE R., SEMELAIGNE G.: Nourrison ayant l'aspect d'une myopathie pseudohypertrophique généralisée. Bol. Soc. pédiatr. Paris 1925.

7. DEBRE R., SEMELAIGNE G.: Hypertrophie musculaire generalisee du petite enfant. Bull. Soc. Ped. Paris 33:699, 1934.
8. DEBRE R., SEMELAIGNE G.: Syndrome of Difluse Muscular Hypertrophy in infants causing athletic appearance. Amer. J. Dis. Child. 50:1351, 1935.
9. DARRE H., MOLLARET P., ZAGDOUM M., OEMICHEM M.: Hypertrophie musculaire generalisee du nourrisson et hypothyroidie congenitale (Syndrome de Dbre-Semelaigne) Rev. Neurol. Paris 72: 249, 1939.
10. MOLLARET P., SIGWALD J.: Hypertrophie musculaire generalisee et mixedema frustre concomitant cliniquement guerriis par le traitement tyroidien. Rev. Neurol. Paris 71:513, 1939.
11. MOLLARET P., BEAU H.: Hypertrophie musculaire avec symptomes myotoniques chez une hypothytoidienne latente. Troisième presentation de la malade: sa preuve cruciale. Bull. Soc. Med. Hop. Paris 57:658, 1941.
12. PARKER K.L.: Two cases of mixedema with nervous and mental features. Proc. Soc. Mayo Clin. 8:727, 1933.
13. RIMBAUD L., PASSOVANT P.: Les dystrophies musculaires des hypothyroidiens. Rev. Neurol. 79:81, 1947.

14. PENDEN N., PENDE V.: L'atletismo mixedematoso. *Folia, Endocrinol.* 5:138, 1952.
15. DEHERRIPON H., FOURNIER A., BOQUET J.M.: Hypothyroidie et syndrome myopathique chez un enfant de 4 ans. *J. Sci. Med. Lille* 71:217, 1953.
16. CORCOS V.: Hypertrophie musculaire du myxedeme congenitalle. *Arch. Franc. Pediatr.* 11:398, 1954.
17. SCHULTZ A.: Ueber einen fall von athyreosis congenita myxo--dem mit besonderer berucksichtigung der babei beocachleten muskelveranderungen. *Virchows Arch. Pat. Anat.* 232:302, 1921.
18. MAIWEG H.: Progressive muscledystrophie und tyreohipoplasie. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 63:107, 1921.
19. NICK J.: Les atrophies myopathiques liees a l'inssuffisance thyroidienne acquise de l'adulte. Etude critique des syndromes myo-hypothyroidiennes de l'adulte. *These Med. Paris.* - 1943.
20. ALAJOUANINE Tb., NICK J.: De l'existence d'une myopathie - d'origin hypothyroidienne. *Paris Medical* 129:346, 1945.
21. BUCHANAN D.: A case for diagnosis. *Pediatrics* 18:1013, 1956.

22. POINSO P.: A propos d'un cas d'amyotrophie myxedematose.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 77:479, 1961.
23. WILSON J., WALTON J.N.: Some muscular manifestations of Hypothyroidism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 22:320, 1959.
24. BERGOUIGNAN M., VITAL C., BATAILLE J.M.: Les myopathies hypothyroidiennes. Aspects cliniques et histopathologiques.
Press. Med. 75:1551, 1967.
25. DUBENKO EU. G. y ZAKHARIEV JU.M.: Syndromes of neuromuscular diseases of hypothyroid genesis. 11 H. Wor LD. Congress of Neurology. Amsterdam. International Congress Series 42, pag. 320, 1977.
26. VALDES-DIAZ, R.: Miotonia congénita. Arch. Med. Infant. 1:15, 1932.
27. PONCHER H.G., WOODWARD, H.: Pathogenesis and treatment of myotonia Congenita. Amer. J. Dis. Child. 52:1065, 1936.
28. DENOYELLE M., DE GRAILLY M., SIRAND M.: Myxoedeme et hypertrophie musculaire generalisee. Bull. Soc. Pediat. Paris 36:590, 1938.
29. HESSER F.H.: Hypertrophia musculorum vera (dystrophia musculorum hyperplastica) associated with hypothyroidism: a case study. Bull. Johns. Hop. 66:353, 1940.

30. GARCIN R., ROUQUES L., LAUDAT, FRUMUSANT: Syndrome Thonsien et syndrome myxoedematoux cliniquement associes. Debut simultane et evolution parallele. Etude clinique. Rev. Neurol. Paris 64:59, 1936.
31. LANGHANS Th.: Anatomische beitrage zur Kretiniss der cretienss Wirchows Arch. Path. 149:155, 1897.
32. SLAUCK A.: Beitrage zur Denntuis der muskel veränderungen bei myxodem und myotonia atrophica. Ztschr. Ges. Neurol. Psychiat. 67:276, 1921.
33. HEUYER G., LEOVICI S., KOUPERNICK C.: Myxoedeme congenitale hipertrophie musculaire generalisee, malformation vertebrale et atrophie corticale. Arch. Franc. Pediatr. 7:689, 1950.
34. BREWER D.W.: Myxoedema: an autopsy report with histochemical observations on the nature of the mucoid infiltration. J. Path. Bact. 63:503, 1951.
35. MARSHALL R.J., MACCAUGHEY W.T.: Hypothermic myxoedema coma with muscle damage and acute tubular necrosis. Lancet 3:754, 1956.
36. ASTROM KE., KUGELBERG E., MULLER R.: Hypothyroid myopathy. Arch. Neurol. 4:472, 1961.

37. NICHEL S.N., FRAME B., TOURTELOTTE W., PARKER J.A., HUGHES B.R.: Myxedema neuropathy. A clinical and pathological study. *Neurology* 11:125, 1961.
38. NORRIS F.H., PANNER B.J.: Hypothyroid myopathy. Clinical - electromyographical and ultrastructural observations. *Arch. Neurol.* 14:574, 1966.
39. SALICK A.I., COLACHIS S.C., PEARSON C.M.: Myxedema myopathy: clinical, electrodiagnostic and pathologic findings in advanced case. *Arch. Phys. Med.* 49:230, 1968.
40. FESSEL WJ.: Myopathy of hypothyroidism. *Ann. Rheum. Dis.* 27:590, 1968.
41. HURWITZ L.J., MACCORMICK D., ALLEN I.V.: Reduced muscle alpha-glucosidase (acid maltase) activity in hypothyroid myopathy. *Lancet* 1:67, 1970.
42. NAJJAR S.S.: Muscular hypertrophy in hypothyroid children: The Kocher-Debre-Semelaigne Syndrome. A review of 24 cases. *J. Pediatr.* 85:236, 1974.
43. SPIRO AJ., HIRANO A., BLEIN R.L., FINKELSTEIN J.W.: Cretinism with muscular hypertrophy (Kocher-Bebre-Semelaigne Syndrome). Histochemical and ultrastructural study of skeletal muscle. *Arch. Neurol.* 23:340, 1970.

44. GIOVANUCCI L.L.: Le Sindrome di Kocher-Bebre-Semelaigne. Hipotiroidismo e hipertrofia muscolare (descrizione de trei ca si). Min. Pediatr. 22:1101, 1970.
45. GORI Z., TANGHERONI W., CAO A.: Ultrastructural features of the muscle fibers in congenital hypothyroidism. Virchows Arch. Pathol. Anat. 354:223, 1971.
46. PEARCE J., AZIZ H.: The neuromyopathy of hypothyroidism. Some new observations. J. Neurol. Sci. 9:243, 1969.
47. ANGELINI C.: Miopatia tireossica ed ipotiroidica. Studio biochimico ed istopatologico. Riv. Pat. Nerv. Ment. 91:123, 1970.
48. GOLDING D.N.: The musculo-skeletal features of hypothyroidism. Clinical review. Postgrad. Med. J. 47:611, 1971.
49. AFIFI A.K., NAJJAR J., MIRE-SALMAN J., BERGMAN R.A.: The myopathology of the Kocher-Debre-Semelaigne Syndrome. J. Neurol. Sci. 22:445, 1974.
50. HESS J.H.: Blood cholesterol and creatine excretion in the urine as aids to diagnosis and treatment of hyperthyroidism. Ann. Inter. Med. 8:607, 1934.

51. GRAIG F.A., ROSS G.: Serum Creatine-Phosphokinase in thyroid disease. *Metabolism* 12:57, 1963.
52. GRIFFITHS P.D.: Creatine-Phosphokinase levels in hypothyroidism. *Lancet* 1:894, 1963.
53. GRIFFITHS P.D.: Serum enzymes in diseases of the thyroid gland. *J. Clin. Path.* 18:660, 1965.
54. SALICK A.I., PEARSON C.M.: Electrical silence of myxedema. *Neurology (Minneap.)* 17:899, 1967.
55. GIMENEZ-ROLDAN, ESTEBAN A.: Orbicularis oculis myotonia in hypothyroid myopathy. *Europ. Neurol.* 9:44, 1973.
56. LAMBERT E.H., UNDERDHAL L.O., BECKETT S., MEDEROS L.O.: A study of the ankle jerk in myxedema. *J. Clin. Endocrinol.* 11:1186, 1951.
57. RUSSWEN L.: Achilles tendon reflex and thyroid gland function. *Z. Gess. Inn. Med.* 21:180, 1966.
58. VAZQUEZ MARTUL M.: Miopatía hipotiroidea infantil. Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Facultad de Medicina, Madrid, 1977.
59. GRAVES R.J.: Clinical Lectures. *Lond. Med. Surg.* 7:516, 1835.

60. VON BASEDOW C.A.: Exophthalmos durch. Hypertrophie des zellgewebes in der Angshöle. Wissensoh. Ann. Ges. Helk. Berl. 6:197, 1840.
61. BATHURST L.W.: A case of Grave's disease associated with idiopathic muscular dystrophy: remarks. Lancet 2:529, 1895.
62. AYER J.B., MEANS J.H., LERMAN J.: Simulation of progresive muscular atrophy by exophtalmic goiter. Endocrinology 18:701, 1934.
63. STARLING H.J., DARKE C.S., HUNT B.W., BRAIN W.R.: Two cases of Grave's disease with muscular atrophy. Gay's Hosp. Rep. 88:117, 1938.
64. MCEACHERN D., ROSS W.D.: Chronic thyrotoxic myopathy: a report of three cases with a review of previously reported cases. Brain 65:181, 1942.
65. BARTELS EC., PIZER E.: Muscular atrophy in hyperthyroidism: report of a case. Lahey Clin. Bull. 4:52, 1944.
66. THORN G.W., EDER H.A.: Studies on chronic thyrotoxic myopathy. Am. J. Med. 1:583, 1946.
67. QUINN EL., WORCESTER R.L.: Chronic thyrotoxic myopathy report of a case. J. Clin. Endocrinol. Metab. 11:1564, 1951.

68. ZIERLER K.L.: Muscular wasting of obscure origin and the thyroid gland. Johns Hopkins Med. J. 89:263, 1951.
69. MILLIKAN CH., HAINES S.F.: The thyroid gland in relation to neuro muscular disease. Arch. Intern. Med. 92:5, 1953.
70. PIPEBERGER M., KALIN R., WEGMANN T.: Musculaire Storungen bei der Hyperthyreose. Schweiz. Med. Wochenschr. 85:390, 1955.
71. KOWALIS G.F., HAINES S.F., PEMBERTON J.: Goiter with associated Myasthenia Gravis: Report of three cases of Exophthalmic Goiter and one Case of adenomatous Goiter with Hyperthyroidism. Arch. Intern. Med. 69:42, 1942.
72. MCEACHERN D., PARNELL J.L.: Relationship of Hypertyroidism to Myasthenia Gravis. J. Clin. Endocr. 8:842, 1948.
73. BARTELS ZG. y KINGSLEY J.W.H.: Hyperthyroidism associated with; Myasthenia Gravis. Lahey Clin. Bull. 6:101, 1949.
74. WALDENSTROM J.: Acute thyrotoxic encephalo or myo-pathy its cause and treatment. Acta med. Scandinav. 121:251, 1945.
75. OKINAKA S., SHIZUMEK, WATANABE A., IRIE M., NOGUCHI A., KUMA S., KUMA K.Y., ITO T.: The association of periodic paralysis and hyperthuroidism in Japan. J. Clin. Endocrinol. 17:1454, 1957.

76. SATOYOSHI E., MURAKAMI K., KOWA H., KINOSITA M., NOGUCHI K., HOSHINA S., NISHIYAMA Y., ITO K.: Myopathy in thyrotoxicosis, with special emphasis on an effect of potassium ingestion on serum and urinary creatine. *Neurology (Minn.)* 13:645, 1963a.
77. SATOYOSHI E., MURAKAMI K., TORII J.: Thyrotoxic myopathy. *Lancet* 2:843, 1963b.
78. HESS J.W., MACDONALD R.P., FREDERICK: Serum creatine phosphokinase activity in disorders of heart and skeletal muscle. *Ann. Int. Med.* 61:1015, 1964.
79. SANDERSON K.V., ADEY W.R.: Chronic thyrotoxic myopathy with report of a case, including electromyographic studies. *Med. J. Australia* 1:797, 1949.
80. SANDERSON K.V., ADEY W.R.: Electromyographic and endocrine studies in chronic thyrotoxic myopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 15:200, 1952.
81. ASKANAZY M.: Patologische-anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelkrankung. *Deut. Arch. J. Klin. Med.* 61:118, 1898.
82. ENGEL A.G.: Electron microscopic observations in primary hypokalemic and thyrotoxic periodic paralysis. *Mayo Clin. Proc.* 41:797, 1966.

83. KISSEL P., HARTEMAN P., DUC M.C.: In "Les Syndromes myo-thiroidiens". Masson & C^{ie}, París 1965, pags. 27-94.
84. GOLDING D.W.: The musculo-skeletal features of hypothyroidism. Postgr. Med. J. 47:611, 1971.
85. TANGHERONI W., CAO A.: Ultrastructural features of the muscle fibers in congenital hypothyroidism. Pathol. Anat. 354: 223, 1971.
86. ESTEBAN A., GIMENEZ-ROLDAN S.: Miopatía hipertrófica y neuropatía en el mixedema. Aspectos clínicos y neurofisiológicos. Rev. Clin. Esp. 127:783, 1972.
87. ADAMS R.D.: Diseases of muscle: A Study in Pathology 3^a ed. New York. Harper and Row. 1975, pag 481.
88. COLLINGS J.A., ZIMMER F.E., JOHNSON W.J., KOUGH R.H.: The many faces of hypothyroidism. Postgrad. Med. 36:371, 1964.
89. RAMSAY I.D.: Thyroid disease and muscle dysfunction. Edited by William Heinemann. Medica Books Limited. 126-171, 1974.
90. WADE A.F.: A case of myotonia congdnita with hypothyroidism. Brit. Med. J.I.; 1223, 1957.
91. JARCHO L., TYLER F.H.W.: Myxoedema, pseudomyotonia and myotonia congenita. Arch. Int. Med. 102:357, 1958.

92. STAMBURY J.B., GOLDSMITH R.F., GILLIS M.: Myotonic dystrophy associated with thyroid disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 14:1437, 1954.
93. BRUMLIK J., MAIER R.J.: Myxedema and myotonic dystrophy. Arch. Int. Med. 129:120, 1972.
94. COMINGS D.E.: Myxedema with Erb's limb girdle muscular dystrophy Report of a case with a review of the muscular abnormalities of myxedema. Arch. Int. Med. 109:724, 1962.
95. SCHAY B.M., BLENDIS L.M., GREENE R.: Relation between myasthenia gravis and thyroid disease. Brit. Med. J. I:762, 1965.
96. NICKEL S.N., FRAME B.J., TOURTELOTTE W., PARKER J.A., HUGHES B.R.: Myxedema neuropathy and myopathy. A clinical and pathologic study. Neurology 11:125, 1961.
97. OZKER R.R., SCHUMACHER OP., NELSON P.A.: Electromyographic findings in adults with myxedema. Report of 16 cases. Arch. Phys. Med. Rehab. 41:299, 1960.
98. FINCHAM R.W., CAPE C.A.: Neuropathy in myxedema. A study of sensory nerve conduction in the upper extremities. Arch. Neurol. 19:464, 1968.
99. MURRAY IPC., SIMPSON J.A.: Acroparesthesia in myxedema. A clinical and electromyographic study. Lancet I:1360, 1958.

100. WAYNE E.J.: Clinical and metabolic studies in thyroid disease. Brit. Med. J. I:78, 1960.
101. ENGEL AG.: Neuromuscular Manifestations of Grave's Disease. Mayo Clin. Proc. 47:919, 1972.
102. WHITFIELD A.G.W., HUDSON W.A.: Chronic thyrotoxic myopathy. Quart. J. Med. 30:257, 1961.
103. HED R., KIRSTEIN L., LUNDMARK C.: Thyrotoxic Myopathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 21:270, 1958.
104. RAMSAY I.D.: Electromyography in thyrotoxicosis. J. Med. 34:255, 1965.
105. RAMSAY I.D.: Muscle dysfunction in hyperthyroidism. Lancet 2:931, 1966.
106. RAMSAY I.D.: Thyrotoxic muscle disease. Postgrad. Med. J. 44:385, 1968.
107. GIMLETTE T.M.D.: The muscular lesion in hyperthyroidism. Brit. Med. J. 2:1143, 1959.
108. HARVARD C.W.H., CAMPBELL E.D.R., ROSS H.B., SPENCE A.W.: Electromyographic and histological findings in the muscles of patients with thyrotoxicosis. Quart. J. Med. 32:145, 1963.

109. LUDIN H.P., SPIES H., KOENIG M.P.: Neuromuscular dysfunction associated with hyperthyroidism. *Europ. Neurol.* 2:269, 1969.
110. DUNLAP H., KEPLER E.J.: Occurrence of Periodic Paralysis in the course of exophthalmic goiter. *Proc. Staff. Ment. Mayo Clin.* 6:272, 1931.
111. MORRISON S., LEVY M.: The thyroid factor in family Periodic Paralysis: Report of a case. *Arch. Neurol. Psychiat.* 28:386, 1932.
112. HILDEBRAND A.G., KEPLER E.J.: Familial Periodic Paralysis associated with exophthalmic goiter. *J. Nerv. Ment. Dis.* 94:713, 1941.
113. KEPNER R.D.: Periodic Paralysis Associated with hyperthyroidism; a case report. *J. Neuropath. Clin. Neurol.* 1:316, 1951.
114. SEED L.: Periodic Paralysis in Patient with Exophthalmic goiter controlled by G. Prohphylthiowracil. *West. J. Surg.* 55:640, 1947.
115. MCFADZEAN ASS., YEUNG F.: Familial occurrence of thyrotoxic periodic paralysis. *Brit. Med. J.* 1:760, 1969.

116. LAW S.W., ROCHELLE J.B., JORDAN G.C. JR.: The association of periodic paralysis with hyperthyroidism. Arch. Surg. 80:181, 1960.
117. RESNICK J.S., DORMAN J.D., KING ENGEL W.: Thyrotoxic Periodic Paralysis. Am. J. Med. 47:831, 1969.
118. SCHUTTA H.S., ARMITAGE J.L.: Thyrotoxic periodic paralysis J. Neuropathol. Exp. Neurol. 28:321, 1969.
119. NORRIS F.H., CLARK EC., BIGLIERI EG.: Studies in thyrotoxic periodic paralysis. J. Neurol. Sci. 13:431, 1970.
120. AU K-S., YEUNG R.T.T.: Thyrotoxic Periodic Paralysis. Periodic variation in the Muscle Calcium pump activity. Arch. Neurol. 26:543, 1972.
121. TAKAGI A., SCHOTLAND D., DI-MAURO S., ROWLAND L.P.: Thyrotoxic Periodic paralysis: Function of Sarcoplasmic reticulum and muscle glycogen. Neurology 23:1008, 1973.
122. ENGEL A.G.: Thyroid function and periodic paralysis. Am. J. Med. 30:327, 1961.
123. RENNIE G.E.: Exophthalmie Goitre Combined with myasthenia gravis. Rev. Neurol. Psychiat. 6:229, 1908.

124. THORNER, M.W.: Relation of myasthenia gravis to hyperthyroidism. Arch. Intern. Med. 64:330, 1939
125. ENGEL A.G.: Thyroid function and Myasthenia Gravis. Arch. Neurol. 4:663, 1961.
126. OSSERMAN K.E., TSAIRIS P., WEINER L.B.: Myasthenia Gravis and thyroid disease: Clinical and immunological correlation. Mt. Sinai J. Med. N.J. 34:469, 1967.
127. LEVY G., MEADOWS W.R., GUNNAR R.M.: Association of Gravis disease with myasthenia gravis with report of 5 cases. Ann. Int. Med. 35:134, 1951.
128. GROB D.: Myasthenia gravis: current status of pathogenesis, clinical manifestations and management. J. Chron. Dis. 8:536, 1958.
129. GROB D.: Myasthenia Gravis. A.M.A. Arch. Int. Med. 108:615, 1961.
130. MACLEAN B., WILSON J.A.C.: See-Saw Relationship. Between Hyperthyroidism and Myasthenia Gravis. Lancet 1:950, 1954.
131. SILVER S., OSSERMAN K.: Hyperthyroidism and Myasthenia Gravis. J. Mount. Sinai Hosp. N. Y. 24:1214, 1957.

132. DRACHMAN D.B.: Myasthenia Gravis and the Thyroid Gland.
New Eng. J. Med. 266:330, 1962.
133. GROB D., HARVEY A.M.: Abnormalitis in neuromuscular transmission with special reference to myasthenia gravis. Am. J. Med. 15:695, 1953.
134. GAELLEN L.H., LEVITAN S.: Myasthenia Gravis and Thyroid Function. Arch. Neurol. 18:107, 1968.
135. PARRY C.H.: Collections from the Unpublished Medical Writtings Col. 2:London. Underwoods, 1825, p. 11.
136. DOBYNS B.M., WILSON L.A.: An exophthalmos producing substance in the serum of patients suffering from progressive exophthalmos. J. Clin. Endocrinal. 14:1393, 1954.
137. WERNER S.C.: The severe eye changes of Graves'disease. JAMA 177:551, 1961.
138. WERNER S.C., WEGELIUS O., HSU S.C.: Immune responses in stroma and basement membranes of the Graves'disease Thyroid. C.(Ig. M., Ig. E., Ig. G. and complement). Trans. Assoc. Am. Physicians. 84:139, 1971.
139. GROB D.: Myopathies and their relation to thyroid disease. New York S.J. Med. 218, 1963.

140. EBASHI S., TOYOKURA Y., MOMOI H., SUGOTA H.: High creatine phosphorinase activity of sera of progressive muscular dystrophy patients. J. Biochem. 46:103, 1959.
141. DREYFUS J., SCHAPIRA G., DEMOS J.: Etude de la creatine-kinase-serique chez les myopathies et dans famille. Rev. Fr. Et. Clin. et Biol. 5:384, 1960.
142. OKINAKA S., KUMAGAI H., ESBASHI S., SUGITA H., MOMOIH, TOYKURA Y., FUJIE Y.: Serum creatine phosphokinase: Activity in progressive muscular dystrophy and neuromuscular diseases. Arch. Neurol. 4:520, 1961.
143. COLOMBO J.P., RICHTERICH R., ROSSI E.: Serum creatine phosphokinase Beistimmungund diagnostische bedeutung. Klin. Wschr. 40:37, 1962.
144. SMITH A.F.: Diagnostic value of serum creatine kinase in a coronary case unit. Lancet. 2:178, 1967.
145. DUMA R.J., SIEGEL A.L.: Serum creatine phophokinase in acute myocardial infarction diagnostic value. Arch. Int. Med. 115:443, 1965.
146. NIESSEN N.I., RANLOV P., VEIS-FOGH J.: Evaluation of four different serum enzyme in the diagnosis of acute myocardial infarction. Brit. Heart. J. 21:520, 1965.

147. VICEN W.R., RAPAPORT E.: Serum creatine phosphokinase in the diagnosis of myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.* 15:17, 1965.
148. DUBO H., PARK D., PENNINGTON R.J.T., KALBAG R.R.C.S., WALTON J.N.: Serum-Creatine-Kinase in cases of stroke, head injury, and meningitis. *Lancet.* 2:743, 1967.
149. SAITO M., HIBI T., KAWAZURA M., FUKUYAMA Y.: Creatine-phosphokinase levels in Hypothyroidism. *Lancet.* 2:252, 1963.
150. ITTELSON J., RUBINSTEIN J., GAISTILL, MENACHE P.: Laplace de variations de l'activité de la creatine-kinase sérique parmi les tests de la fonction thyroïdienne. *Rev. Franc. Etu. Clin. et Biol.* 13:905, 1968.
151. MCCONAHEY W.M.: Serum creatinephosphokinase as a test of thyroid function. *Ann. Int. Med.* 71:1022, 1969.
152. AQUARON R., BOENF G., CODACCIONI J.L.: La creatinekinase sérique dans les dysthyroïdies. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 32:142, 1971.
153. SOUFIR J-CI, ZBRANCA TE., BERNHEIM R., KREWSKIN, PERLEMMUTER L., HAZARD J.: Le dosage de la creatine phosphokinase sérique dans les hypothyroïdies primaires. Comparaison avec d'autres tests d'exploration thyroïdienne dans 32 cas. Intérêt de l'étude isoenzymatique. *La Nouvelle Presse Médicale.* 4:3055, 1975.

154. PEREZ-SANDOVAL D., MORENO DE VEGA V., ARCO VICENTE A. del:
Valoración clínica de la creatinfosfoquinasa (CPK) sérica
en el infarto de miocardio, mixedema, hepatopatías y neoplas
sis. Rev. Clin. Esp. 124:375, 1972.
155. PALACIO PEREZ-MEDEL A., CONDE YAGUE R., MOYA GEROMINI I.,
VAAMONDE LEMOS R., ALVAREZ COCA M., AGUIRRE ERRASTIC: Hipo-
tiroidismo y CPK sérica Rev. Clin. Esp. 138:469, 1975.
156. DANCE N., WATTS D.C.: Comparison of creatine phosphotransfer
ase from rabbit and brownhare muscle. Biochem. J. 84:114,
1962.
157. EPPENBERGER H.M., EPPEMBERGER M., REICHTERICH R., AEBI H.:
The ontogeny of cretinkinase isoenzymes. Devel. Biol. 10:1,
1964.
158. DAWSON DM., EPPEWBERGER H.M., KAPLAN N.O.: Creatine kinase:
evidence for a dimeric structure. Biochem. Biophys. Res.
Commun. 21:346, 1965.
159. MEWACHE R., RUBINSTEIN I., GAINST I., MARZIUK I.: Creatine
kinase isoenzymes in norma and pathological sera. Clin. Chim.
Acta 19:33, 1968.
160. CAO A., DE VIRGILIS S., LIPPI C., TRABALZA N.: Creatine ki-
nase isoenzymes in serum of children with neurological disorde
rs. Clin. Chim. Acta. 23:475, 1969.

161. GOTO IKVO: Serum Creatine Phosphokinase Isozymes in hypothyroidism, convulsion myocardial infarction and other diseases. Clin. Chim. Acta 52:27-30, 1974.
162. BULCKE J.A., SHERWIN A. L.: Organ specificity of creatine phosphokinase muscle isoenzyme. Immunochemistry. 6:681, 1969.
163. FLEISHER G.A., MACCONHEY W.M., PANKOW M.: Serum creatine kinase lactic Dehydrogenase and Glutamic-oxalacetic transaminase in thyroid diseases and Pregnancy. Mayo Clin. Proc. 40:300, 1965.
164. GRAIG F.A., SMITH J.C.: Serum creatine phosphokinase activity in altered thyroid states. J. Clin. Endocrinol. 25:723, 1965.
165. EKBOM K., HED R., HERDENSTAM P. C-G, NYGREN A.: The Serum Creatine phosphokinase Activity and the Achilles Reflex in hyperthyroidism and hypothyroidism. Acta Med. Scand. 179:433-440, 1966.
166. KRUSKEMPER H.L., GILLICH D.H., ZEIDLER V., SIELSKIE F.: Serum Enzyme Activities in Disorders of Thyroid Function. Germ Med. Mth. 14:55-58, 1969.

167. IZUMI M.: Clinical and Experimental studies on the Mechanism of Serum Enzyme Elevation in the Thyroid Diseases. *Folia Endocrinol. Jap.* 47:51, 1971.
168. CHERTOW B.S., MOTTO G.S., SHAH J.H.: Biochemical profile abnormalities in hypothyroidism. *Amer. J. Clin. Pathol.* 61:785, 1974.
169. PANGARO M.S.A.: La miopatía tiroidea. Estudio enzimático. *Medicina. (B. Aires).* 33:442, 1970.
170. ESHCAR J., ZIMMERMAN H.J.: Creatine phosphokinase in disease. *Am. J. Med. Sci.* 272, 1967.
171. HORECKER B.L.: Le cycle des pentoses et sa signification physiologique. *Bull Soc. Chim. Biol.* 40:555, 1958.
172. SIBLEY J.A., FLEISHER G.A.: The clinical significance of serum Aldolase. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 29:591, 1954.
173. LIEBERTHAL AS., BENSON S.G., KLITGAARD H.: Serum malic dehydrogenase in thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol.* 23:211, 1963.

174. ENGEL A.G., GOMEZ M.R.: Acid maltase levels in muscle in heterozygous acid maltase-deficiency and in non-weak and neuromuscular disease control. J. Neurol. Psychiat. 33:801, 1970.
175. KOSTER J.F.: Acid maltase activity and hypothyroidism. Lancet 2:1187, 1970.
176. McKORMICK D., ALLEN I.V., HURWITZ L.J.: Acid maltase activity and hypothyroidism. Lancet 1:85, 1971.
177. BUCHTHAL F. y ROSENFALCK P.: Electrophysiological aspects of myopathy with particular reference to progressive muscular dystrophy. In Muscular Dystrophy in Man and Animals. Edited by G.H. Bourne and M.N. Gorlarz Kargers, pág. 193. Basel y New York 1963.
178. MAVOR H., LIBMAN I.: Motor nerve conduction velocity measurement as diagnostic tool. Neurology (Minneap.) 12:733, 1962.
179. BUCHTHAL F., ROSENFALCK A.: Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves. Brain Research. Special Issue. Elsevier, Publishing Company, Amsterdam, 1966.

180. ROSS G.T., SCHOLZ D.A., LAMBERT E.H. y GERACI J.E.: Severe uterine bleeding and degenerative skeletal muscle changes in unrecognized myxedema. J. Clin. Endocrinol. Metab. 18:492, 1958.
181. GIMENEZ-ROLDAN S. y ESTEBAN A.: Orbicularis oculi "Myotonia" in hypothyroid Myopathy. Enrop. Neurol. 9:44, 1973.
182. LAMBERT E.H., SAYRE G.P.: Myopathy in rabbits following thyroidectomy. Amer. J. Physiol 183:636, 1955.
183. SCAPALEZOS S., LYGIDAKIS C., PAPAGEORGION C., MALIARA S., KOUKOULOMMATI A.S., KONTRAS D.A.: Neural and Muscular Manifestations of hypothyroidism. Arch. Neurol. 29:140, 1973.
184. BASTROM J.A.: Neuropathy in diseases of the thyroid. In Diseases of the peripheral nervous system. Edit. Dyck, P.J. Thomas, P.K., Lambert, E. H., Sanders Co. London, 1975.
185. PURNELL D.C., DALY D.D., LIPSCOMB P.R.: Carpal tunnel syndrome associated with myxedema. Arch. Interns. Med. 108:751, 1961.
186. THOMAS P.K.: Motor nerve conduction in the carpal tunnel syndrome. Neurology (Minneap.) 10:1045, 1960.

187. THOMAS P.K., LAMBERT E.H., CSEUZ K.A.: Electrodiagnostic as
pects of the carpal tunnel syndrome. Arch. Neurol. 16:635,
1967.
188. CREVASSE L.E. y LOGUE R.B.: Peripheral neuropathy in myxede
ma. Ann. Int. Med. 50:1433, 1959.
189. CREMER G.M., GOLDSTEIN N.P., PARIS J.: Myxedema and ataxia
Neurology (Minneap.) 19:37, 1969.
190. DYCK P.J., LAMBERT E.M.: Polyneuropathy associated with
hypothyroidism. J. Neuropath. Exp. Neurol. 29:631, 1970.
191. BOSTROM H., HED R.: Thyrotoxic myopathy and polymyositis in
elderly patients; diferential diagnostic viewpoints. Acta
med. Scand. 162:225, 1958.
192. BUCHTHAL F.: Electrophysiological abnormalities in metabo-
lic myopathies and neuropathies. In "Proceedings of the Ni-
neteeth Congress of Scandinavian Neurologists" edited by P.
Jurl-Jensen. Acta neurológica Scandinávica 46:suppl. 43,
pág. 129, 1970.
193. YATES AAH.: The stimation of mean potential duration in en-
docrine myopathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 26:458,
1963.

194. GLUCKMAN J.C., GUY-GRAND B., ROGER M., BOW H.: Neuropathie centrale et peripherique associée á une hyperthyroidie chez un homme. Sem. Hop. Paris 44:2661, 1968.
195. ARNOULD G., TRIDON P., ANDRE H., ANDRE J.M., BRICHT B.: A propos des neuropathies peripheriques survenant au cours des hyperthyroidies. Presse Med. 79:634, 1971.
196. CHOLLET P.H., RIFAL J.P., PIGUIDE L.: Une complication méconnue de l'hyperthyroidie: la neuropathie peripherique. Presse Med. 79:145, 1971.
197. FOSTER M. y BARR D.P.: Myxedema: record of an autopsied case with special emphasis upon lesions of muscles. J. Clin. Endocrinol. 4:417, 1944.
198. THOMASEN E.: Myotonia (Opera ex Domo Biologiae Hereditariae Humanae Universitatis Hafniensis Vol. 17) translated by Finn Brink Garlsen, Munksgaard. Copenhagen, 1948.
199. BERKHEISER S.W.: Adult hypothyroidism: report of an advanced case with autopsy study. J. Clin. Endocrinol. 15:44, 1955.
200. WATSON E.M. y PEARCE R.M.: Mucopolysaccharide content of the skin in localized (pretibial) myxedema. Amer. J. Clin. Path. 17:507, 1947.

201. ASBOE-HANSEN G., IVERSEN K. y WICHMANN R.: Malignant exophthalmos: muscular and thyrotropin content in serum. Acta endocr. (Kbh.) II: 376, 1952.
202. KIRCHEINER B.: Specific muscle lesions in pituitary-thyroid disorders. Acta med. Scand. 172:539, 1962.
203. BETHELM J. y VAN WITNGAARDEN G.K.: The incidence of ringed fibers and sarcoplasmic masses in normal and diseased muscles. J. Neurol Neurosurg Psychiat. 26:326, 1963.
204. LAPRESLE J. y FARDEAU M.: Diagnostic histologique des atrophies et hypertrophies musculaires. In procceding VIII H₂. International Congress of Neurology. Viena 1965, vol.II, pág. 47. Wiener Medizinsche Academie. Vienna 1965.
205. GARCIN R. y BERTRAND I.: Syndrome thomsenien et syndrome myxodematoux cliniquement associes. Debut simultane. Evolution parallele (3^e memoire, Etude anatomique et conclusions). Rev. Neurol 64:82, 1935.
206. MCKERAN R.O., SLAVIN G., ANDREWS T.M., WARD P., MAIR W.G.P.: Muscle fibre type changes in hypothyroid myopathy. J. Clin. Path. 28:659, 1975.

207. GODET-GUILLAIN J. y FARDEAU M.: Hypothyroid myopathy. Histological and ultrastructural study of an atrophic form. In "Proceedings of ... " Milan 1969. Edited by S.N. Walton, N. Canal y G. Scarlato. Pág. 512. Excerpta Medica. Amsterdam.
208. LUFT R., IKKO S.D., PALMIERI G., ERNSTAR L. y AFZELIUS B.: A case of severe hypermetabolism of non thyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical biochemical and morphological study. J. Clin. Invest. 41:1776, 1962.
209. GUSTAFSSON R., TATA J.R., LINDBERG O. y ERNSTER L.: The relationships between the structure and activity of rat skeletal muscle mitochondria after thyroidectomy and thyroid hormone treatment. J. Cell. Biol. 26:555, 1965.
210. IVERSEN K., ASBOE-HANSEN G. y CARLSEN F.: Electron microscopy of certain muscle-lesions in patients with pituitary-thyroid disorders. Acta Endocr. (Kbh) 14:177, 1953.
211. MORGAN H.H., WILLIAMS R.H.: Muscular atrophy and weakness in thyrotoxicosis (thyrotoxic myopathy, exophthalmic ophthalmoplegia). South. Med. J. 33:261, 1940.

212. GERING D., MITTELBACH F.: Histologische und Histochemische Befunde and der Skelettmuskulatur der ratte bei experimenteller Thyreotoxikose. *Wirchows Arch. Abt. A. Path. Anat.* 344:141, 1968.
213. PEARCE G.W.: Electron mycroscopy of muscular dystrophy. *Muscular dystrophy in Man and Animals*. Edited by G. M. Bourne, N. Golasz, Basel, Karger, pág.160, 1963.
214. TSUJIHATA M.: Electronmicroscopic study of neuromuscular diseases. *Clin. Neurol.* (Tokyo) 9:451, 1969.
215. ENGEL A.G., McDONALD R.D.: Ultrastructural reactions in muscle disease and their light-microscopic correlates. *Excerpta Medica International, Congress Series n° 199:71*, 1970.
216. PASSOUANT-FONTAINE Th. : Resistence á la fatigue musculaire chez le rat thyroidoprive. *C.R. Soc. Biol. Paris*.145:235, 1951.
217. PASSOUANT-FONTAINE Th.: Le rôle de la thyroide dans la resistance a la fatigue musculaire. *Montpellier Med.* 45:548, 1954.
218. MUSAJO A., SGEDON I.B.: Tiroide, sistema nervoso e contrattura muscolare. (Recherche experimentale). *Int. Med. Chir.* 63:2648, 1958.

219. SCHWARTZ N.B., LEIN A.: Effects of thyroxine on skeletal muscle function. Amer. J. Physiol. 182:J, 1955.
220. HOFFMAN F., HOLMGREN B.: Mechanical response of skeletal muscle in normal, hyperthyroid and hypothyroid rats. Acata Physiol. 3:25, 1953.
221. INGOL A.H.: Tension output in hyperthyroid and hypothyroid muscles stimulated directly and indirectly. Thesis University Illinois. Chicago, 1956.
222. OPPENHEIMER H., BARANY K., MILCHORT A.T.: Myosin from mice with hereditary muscular dystrophy. Proc. Soc. Exp. Biol. (New York) 116:877, 1964.
223. HOCH E.L.: Thyrotoxicosis as a disease of mitochondria. New. Eng. J. Med. 266:446, 1962.
224. TATA J.R.: Biological action of thyroid hormones at the cellular and molecular levels in Action of hormones on Molecular Processes. G. Litwack, D. Kritchevsky, Eds. John Wiley & Sons. Inc. New York 1964, pag. 58:131.
225. NUTTAL F.Q.: Tissue and serum creatine kinase activity in hypothyroid rats. J. Endocr. 42:495, 1968.

226. BERTOLINI A.M., QUARTO DI PALO F.M.: Effetto della tiroidec-
tomia e della tiroxina sull'attività ATP-creatin-fosfochi-
nasica del cuore di ratto. Acta vitam. Milan 1:3, 1958.
227. DEN HARTOG J.W.A., JEGGER AEF. y DE JONG J.M.B.V.: A dystro-
phy-like miopathy in thyroidectomized rabbits. J. Neurol.
Sci. 6:301, 1968.
228. PELLEGRINO D., FRANZINI C.: An electron mycroscopic study
of denervation atrophy in red and white skeletal muscle fi-
bre. J. Cell. Bil. 17:327, 1963.
229. BOLLET A.J. et al.: Extraocular muscle, skeletal muscle and
thyroid gland mucopolysaccharidée response to thyroid-stimu-
lating hormone. J. Lab. and Clin. Med. 58:884, 1961.
230. KITE W.C., McCLINTOCK J.C., GRAVES R.W.: Chronic thyrotoxic
myopathy. New York State. J. Med. 54:1613, 1954.
231. MCEACHERN D.: The metabolism of isolated surviving tissues
from animals rendered hyperthyroid with thyroxine. Bull
Hopkins Hosp. 56:145, 1935.
232. SZEPESEI B., FREEDLAND R.A.: Effect of thyroid hormones on
metabolism Amer. J. Physiol. 216:1054, 1969.

233. LEE Y.P., LIV Ch. Y., HSV. HHT: Effects of thyroid hormones on the guinea pig. *Endocrinology*. 86:241, 1970.
234. NOLTE J., PETTE D., BACHMAIER B., KIEFHABER P., SCHNEIDER H., SCRIBA P.C.: Enzyme response to thyrotoxicosis and hypothyroidism in Human Liver and Muscle: comparative aspects. *Europ. J. Clin. Invest.* 2:141, 1972.
235. DENYS E.M., HOFMANN W.W.: An in vitro study of biomechanical changes produced by hypermetabolism and hypometabolism in skeletal muscle. *Neurology (Minneapolis)*. 22:22, 1972.
236. TAKAMORI M., GUTMANN L., SHANE S.R.: Contractile properties of human skeletal muscle, normal and thyroid disease. *Arch. Neurol.* 25:535, 1971.
237. MURAKAMI K.: Studies of the intracellular water, sodium and potassium in thyrotoxic myopathy and in thyrotoxic periodic paralysis. *Endocrinol. Jap.* 11:291, 1964.
238. STAFFURTH J.S., THOMPSON J.C.: Muscle potassium in thyrotoxicosis. *Metabolism*. 14:241, 1965.
239. NIKKILA E.A. y PITKANEN E.: Liver enzyme pattern in thyrotoxicosis: determination of 14 enzymes in samples removed by needle biopsy. *Acta endocrinol.* 31:573, 1959.

240. FERRINI O., PERRONI GL., BESTAGNO M.: Study on distribution of methionine-S-35 in rat: hormonal influence on incorporation of aminoacids into muscle protein. *Minerva nucleare*. 3:210, 1959.
241. HOCH F.L., LIPMANN F.: The uncoupling of respiration and phosphorylation by thyroid hormones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 40:909, 1954.
242. TAPLEY D., COOPER C.: Effect of thyroxine on the swelling of mitochondria isolated from various tissues of the rat. *Nature (Lond.)*. 178:1119, 1956.
243. ERNSTER L., IKKOS D., LUFT R.: Enzymatic activities of human skeletal muscle mitochondria: a tool in clinical metabolic research. *Nature (Lond.)* 184:1851, 1959.
244. STOCKER W.W., SAMAHA F.J., DeGROOT L.J.: Coupled oxidative phosphorylation in muscle of thyrotoxic patients. *Am. J. Med.* 44:990, 1968.
245. ENGEL A.G.: Thyroid function and periodic paralysis. *Am. J. Med.* 30:327, 1961.
246. ENGEL A.G., LAMBERT E.H., ROSEVEAR J.W. y COLS.: Clinical and electromyographic studies in a patient with primary hypokalemic periodic paralysis. *Am. J. Med.* 38:626, 1965.

247. WAAL-MANNING H.J.: Effect of propranolol on the duration of the Achilles tendon reflex. Clin. Pharmacol. Ther. 10:199, 1969.
248. BUCHTHAL F.: Introduction to Electromyography. Glydendal. Copenhagen 1957, pág.16.
249. AIKAWA J.K.: Nature of myxedema: alteration in the serum electrolyte concentration and radio-sodium space and exchangeable sodium and potassium contents. Ann. Intern. Med. 15:564, 1941.
250. SANDERS V.: Neurological manifestations of myxedema. New Eng. J. Med. 266:547, 1962.
251. HOCH F.L.: Early action of injected L-Thyroxine on mitochondrial oxidative phosphorylation. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 58:506, 1967.
252. HOCH F.L.: Biochemistry of hyperthyroidism and hypothyroidism. Postgrad. Med. J. 44:347, 1968.
253. TATA J.R., ERNSTER L., LINDBERG O., ARRHENIUS E., PEDERSEN S., HEDMAN R.: The action of thyroid hormones at the cell level. Biochem. J. 86:408, 1963.

254. MALEY G.F.: Comparison of some enzyme systems in normal and thyrotoxic rat livers. Amer. J. Physiol. 188:35, 1957.
255. WILKINS L.: Hypothyroidism. En "The diagnosis and treatment of endocrine disorders in Childhood and adolescence". Ed. for Ch.C. Thomas - Springfield - Illinois, 1965. Pág.95-113.
256. WILLIAMS R.M.: The Thyroid gland. En "Textbook of Endocrinology". 5th. Ed. R.H. Williams. Ed. W.B. Saunders, Co. Phi. 1974. Pág. 228-246.
257. BERGMAN R.A., AFIFI A.K., DUNKLE L.M., JOHNS R.J.: Muscle pathology in hypokalemic periodic paralysis with hyperthyroidism. Johns Hop. Med. J. 126:100, 1970.
258. KADENBACH B.: The influence in vivo of thyroid hormones on oxidative phosphorylation and enzymic activities in mitochondria. Biochem. Z. 344:49, 1966.
259. PETER J.B., WORSFOLD M., STEMPEL K.: Mechanisms of hypermetabolism and of rapid contraction and relaxation of muscle in hyperthyroidism. In "Proceedings of an International Congress on Muscle Diseases". Milan 1969. Edited by J.N. Walton, N. Canal and G. Scharlato pág. 506. Excerpta Medica, Amsterdam, 1970.

260. BLUM A.S., GREENSPAN F.S., HARDGADINE J.R., LOWENSTEIN J.N.: Simultaneous detection of thyroid stimulating hormone (TSH) and long-acting-thyroid-stimulator (LATS). *Metabolism* 16:960, 1967.
261. HETZEL B.S.: The aetiology and pathogenesis of hyperthyroidism. *Postgrad. Med. J.* 44:363, 1968.
262. KRISS J.P., PLESHAKOV V., CHIEN J.R.: Isolation and identification of the long-acting thyroid-stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pre-tibial myxedema. *J. Clin. Endocr.* 24:1005, 1964.
263. TAPLEY D.F.: Mode and site of action of thyroxine. *Mayo Clin. Proc.* 39:626, 1964.
264. ASKONAS B.A.: Effect of thyroxine on creatine phosphokinase activity. *Nature (London)* 167:933, 1951.
265. LAMBERT E.H., ENGEL A.G.: Datos no publicados, referido por Engel en *Mayo Clin. Proc.* 47:919, 1972.
266. ENGEL A.G.: Hypokalemic and hyperkalemic periodic paralysis. The cellular and Molecullar basis of Neurologic Disease. Edited by Shy, G.M., Goldenson, E.S., APEL S.H. Philadelphia. Lea and Febiger 1973.

267. ENGEL A.G., LAMBERT E.H.: Calcium activation of electrically inexcitable muscle fibers in primary hypokalemic periodic paralysis. *Neurology (Minneap.)* 19:851, 1969.
268. SIMPSON J.A.: The defect in myasthenia gravis. *The Biological Basis of Medicine*. Vol. 3, Edited by Bitar, E.E. New York Academic Press 1969, pág. 345-387.
269. HOFFMAN W.W., DENYS E.H.: Effects of thyroid hormone at the neuromuscular junction. *Am. J. Physiol.* 223:283, 1972.
270. BONNYNS M., DEMEESTER-MIRKINE N., CALAY R.: Evaluation of the relationship between long-acting thyroid stimulator, clinical and biological thyrotoxicosis and exophthalmos. *Acta Endocrinol. (KBH=)* 58:581, 1968.
271. MCKENZIE J.M., McCULLAGH E.P.: Observations against a casual relationship between the long-acting thyroid stimulator and ophthalmopathy in Graves disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28:1177, 1968.
272. WERNER S.C.: The eye changes of Graves disease. Overview. *Mayo Clin. Proc.* 47:969, 1972.
273. WYBAR K.C.: The nature of endocrine exophthalmos. *Bibl. Ophthalmol.* 49:119, 1957.

274. KROLL A.J., KUWARA T.: Dysthyroid ocular myopathy: anatomy, histology and electron microscopy. Arch. Ophthalmol. 76:244, 1966.
275. RILEY F.C.: Orbital Pathology in Graves disease. Mayo Clin. Proc. 47:975, 1972.
276. SISSON J.C.: Stimulation of glucose utilization and glycosaminoglycans production by fibroblasts derived from retrobulbar tissue. Exp. Eye Res. 12:285, 1971.
277. SISSON J.C., VANDERBURG J.A.: Lymphocyte-retrobulbar fibroblast interaction: mechanisms by which stimulation occurs and inhibition of stimulation. Invest. Ophthalmol. 11:15, 1972.
278. CAMPO R.D.: Protein-polysaccharides of cartilage and bone in health and disease. Clin. Orthop. 68:182, 1970.
279. HADDAD H.M.: Humoral factors in endocrine exophthalmos: the sulfation factors. Survey Ophthalmol. 12:1, 1967.
280. McDONALD R.D., REWCASTLE N.B., HUMPHREY J.: The myopathy of hyperkalemic periodic paralysis. Arch. Neurol. (Chic.) 19:274, 1968.

281. SCHOTLAND D.L.: An electronmicroscopic investigation of myotonic dystrophy. J. Neuropath. exp. Neurol. 29:241, 1970.
282. PELLEGRINO C., FRANZINI C.: An electronmicroscopic study of denervation atrophy in red and white skeletal muscle fibers. J. Cell. Biol. 17:327, 1963.
283. DUBOWITZ V., ROY S.: Central core disease of muscle: Clinical, histochemical and electronmicroscopic studies of an affected mother and Child. Brain 93:133, 1970.
284. ENGEL W.K.: Selective and non selective susceptibility of muscle fiber types. Arch. Neurol. 22:97, 1970.
285. MEDICAL RESEARCH - COUNCIL MEMORANDUM. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. "War memorandum", n^o 7, 2nd. Ed. (HMSO, London) 1943.
286. BERGMEYER H.U.: Neue werte für die molaren Extinktions-Koeffizienten von NADH und NADPH zum Gebrauch in Routine-Laboratorium. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 13:507, 1975.
287. WROBLESKI F., LA DUE J.S.: Ultraviolet determination of lactate dehydrogenase (LDH). Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 90:210, 1955.

288. KARMEN A., WROBLEWSKI I.F., LA DUE J.S.: Transaminase activity in human blood. *J. Clin. Invest.* 34:126, 1955 a.
289. KARMEN A., WROBLEWSKI F., LA DUE J.S.: Transaminase activity in human blood. *J. Clin. Invest.* 34:131, 1955 b.
290. BEISENHERZ G.: *Z. Naturforsch* 8(b):555, 1955.
291. COCA MARTIN M.C., DIAZ-RUBIO C., MARTINEZ A., PUCHE J.: Líquido ascítico, valor enzimológico en las diversas hepatopatías. *Diag. Biol.* 25:329, 1976.
292. LEON P., TURRELL J.: *Advances in Automated analysis. Technicon International Congress*, 1970.
293. AMERSHAM: T-4-RIA Kit for the immunoassay of serum T-4 (Thyroxine). Lab. Amersham, Buckinghamshire. England.
294. AMERSHAM: T-3-RIA Kit for the immunoassay of serum T-3 (Liothyronine). Lab. Amersham Buckinghamshire. England.
295. ABBOTT: HTSH-RIA Kit for immunoassay of serum TSH. Abbott, Lab., Diagnostics Division. North Chicago.
296. HALGUER E.D., PITTMAN J.A., HERSHAM J.M., BAUGH C.M.: Direct evaluation of pituitary thyrotropin reserve utilizing synthetic thyrotropin releasing hormone. *J. Clin. Endocr.* 33:573, 1971.

297. FUJIZOKI: Thyroid Test Booklet, HA TY-01 (on file in the AMES COMPANY MEDICAL DEPARTMENT).
298. BUCHTHAL F., ROSENFALCK P.: Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves. Brain Research Special Issue. Elsevier Publish. Co. Amsterdam, 1966.
299. BUCHTHAL F.: Comunicación personal al Dr. Rodríguez-Vallejo.
300. ENGEL W.K.: The essentiality of histo and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease. Neurology (Minneap.) 12:778, 1962.
301. ENGEL W.K., BROOKE M.H.: Muscle biopsy as a clinical diagnostic aid. En Neurological Diagnostic Techniques. Charles C. Thomas, Springfields. Illinois, 1966, pág. 90.
302. FIELDS W.S.: En Neurological Diagnostic Techniques. Charles C. Thomas, Springfields. Illinois, 1966, pág. 146.
303. DUBOWITZ V., BROOKE M.H.: Muscle biopsy: A modern approach. Saunders Co. London 1973.
304. CANCELLA M.: Techniques of muscle biopsy and staining methods with particular emphasis on commonly encountered artifacts. Cp. 2ª en The Striated Muscle, ed. Pearson y Mostofi, The Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1973.

305. VERITY H., COLEMAN M.: Histoenzymatic methods applied to human striated muscle disease. En cap. 3^a The Striated Muscle, ed. por Pearson y Mostofi, The Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1973.
306. DRACHMAN D.B., MURPHY S.R., NIGAM M.P., HILLS J.R.: Myopathic changes in chronically denervated muscles. Arch. Neurol. 16:14, 1967.
307. ERB: 1883, citado por Walton 1973.
308. WALTON J.N.: The striated muscle. Ed. por Pearson y Mostofi: The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1973.
309. BROOKE M.H., KAISER K.K.: Muscle fiber types: How many and what kind. Arch. Neurol. 23:365, 1970.
310. WERNER S.C.: The Thyroid em Werner S.C. e Ingbar S.H., 3^a ed. págs. 717 y 822, Ed. por Harper and Row, New York, 1971.
311. STAMBURY J.B., GOLDSMITH R.R., GILLIS M.: Myotonic dystrophy associated with thyroid disease. J. Clin. Endocr. 14:1437, 1954.
312. BRUMLIK J., MAIER R.J.: Myxedema and myotonic dystrophy. Arch. Intern. Med. 129:120, 1972.

313. BROOKE M.H.: The pathologic interpretation of muscle histochemistry, en The Striated Muscle, ed. por Pearson y Mostofi, the Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1973, pág. 103.
314. EDSTROM L.: Selective atrophy of red muscle fibers in the cuadriceps in long-standing knee-joint dysfunction injuries to the anterior cruciate ligament. J. Neurol. Sci. 11:551, 1970.
315. DUBOWITZ V., PEARSE A.G.E.: Reciprocal relationship of phosphorylase and oxidative enzymes in skeletal muscle. Nature (Lond.) 185:701, 1960.
316. BLANES BERENGUER A.: Miopatía hipotiroidea experimental. Tesis Doctoral. Universidad Complutense, Facultad de Medicina de Madrid, 1975.
317. ENGEL W.K., WARMOLTS J.R.: The motor unit: Diseases affecting it in toto or in portio. En New Developments in Electrography and clinical Neurophysiology, Ed. por Desmedt, 1973, pág. 141.
318. RICOY J.R., TRUEBA J.L.: Espectro de las miopatías mitocondriales. Revista de Neurología 3:198, 1973.
319. GERING P., MITTELBACH F.: Histologische und histochemische Befunde an der Skelettmuskulatur der ratte bei experimenteller Thyreotoxikose. Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. 344:142, 1968.

APENDICE ICONOGRAFICO Y DE
HISTORIAS CLINICAS

XIII. APENDICE ICONOGRAFICO Y DE HISTORIAS CLINICAS

CASO N° 1. J.V.L. HEMBRA DE 61 AÑOS. Hª CIª 34.526

Estudiada inicialmente en septiembre de 1976. Desde hace años refiere voz grave. Desde hace 2 años refiere astenia, anorexia y fatigabilidad. Desde hace año y medio tendencia al sueño. Dos meses antes comenzó a presentar calambres, además maleolares y dolores músculo-esqueléticos. Desde hace tiempo es muy friolera, síntoma que se ha incrementado últimamente.

Exploración física; facies mixedematosa con edema de párpados, pérdida de la cola de las cejas, piel empastada. La piel es seca, áspera, fría, descamativa. No se palpa bocio. TA 125/80. La exploración muscular pone de manifiesto ausencia de atrofia e hipertrofia musculares. Existe moderada pérdida de fuerza en grupos musculares proximales (cinturas escapulares y pelvianas). No miotonía. Reflejos tendinosos lentos. No trastornos sensitivos - ni cerebelosos.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 29%, Hb 9,8 grs/100 ml. Volumen corpuscular medio de 101 micras cúbicas.

Colesterol 312 mgrs/100 ml. Triglicéridos 220 mgrs/100 ml

CPK 394 mU/ml, AST 14 mU/ml, ALT 9 mU/ml, LDH 358 mU/ml.

Anticuerpos antitiroideos negativos.

ECG: bajo voltaje, alteración difusa de la repolarización.

Captaciones tiroideas con I-131, 2^a h^a: 4,8%; 5^a h^a: 4,1%; 24 h^a: 2%; 48 h^a: 1,2%.

Hamolsky: 23,2%.

T₄: no detectable; T₃: 0,28 nanogramos/ml. TSH superior a 40 mU/ml.

Gammagrafía tiroidea: glándula no visible por el escaso - acúmulo de material radiactivo.

EMG: realizado a nivel del vaso externo derecho, muestra un patrón interferencial de amplitud reducida (1,5 mV) al máximo esfuerzo. No existe actividad espontánea buscada en más de 3 puntos del músculo. El estudio de unidades motrices demuestra una -

disminución en la duración media del 40%, con una amplitud media de 1 mV y polifasia del 33%. En el músculo pedio se ha registrado una descarga espontánea de alta frecuencia. La velocidad de conducción motora en nervio peroneo común derecho es normal (49 ms/seg.) con potencial evocado polifásico, de amplitud normal (10 mV).

Biopsia muscular (76/5275): músculo estriado con conservación de la arquitectura fascicular sin aumento del tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares poseen diámetros que oscilan entre 20 y 80 micras. Existe una correcta diferenciación histoquímica en tipos de fibras, correspondiendo el 66% de ellas al tipo I y el 34% al tipo II. Las fibras pertenecientes al tipo I poseen diámetros que oscilan entre 30 y 80 micras, siendo su diámetro medio de 52 micras. Los diámetros de las fibras tipo II oscilan entre 20 y 60 micras, siendo el diámetro medio de 47 micras. El 48% de las fibras tipo II corresponde al subtipo A, el 52% al subtipo B y no se observan fibras pertenecientes al subtipo C. Existen frecuentes imágenes de irregularidad en la distribución enzimática oxidativa de las fibras tipo I; igualmente, se evidencian aisladas fibras tipo I que representan imágenes redondeadas y ovaladas desprovistas de actividad enzimática oxidativa.

Tratada con 10 microgramos de L-T₃ + 90 microgramos de T₄, a las 4 semanas de iniciado el tratamiento de la CPK era de 18 mU/ml, AST 9 mU/ml, ALT 2 mU/ml, LDH 183 mU/ml, habiendo desapa-

recido prácticamente los espasmos musculares dolorosos. La enferma suspendió la medicación a últimos de septiembre de 1976, acudiendo 6 meses después, en abril de 1977 refiriendo de nuevo astenia, somnolencia, hipersensibilidad al frío, voz ronca, parestesis en las manos y dolores en masas musculares de hombros y piernas. De nuevo la exploración física era similar a la del mes de septiembre de 1976. La CPK era 356 mU/ml, AST 18 mU/ml, ALT 3 mU/ml, LDH 394 mU/ml, el colesterol 315 mgrs/100 ml y la creatinuria de 322 mgrs/día. Se le indicó que debía reiniciar el tratamiento hormonal que por su cuenta había abandonado y al mes de reiniciado éste la CPK era 18 mU/ml, AST 9 mU/ml, ALT 2 mU/ml, LDH mU/ml y el colesterol 205 mgrs/100 ml. Revisada en noviembre de 1977, desapareció la astenia, anorexia y fatigabilidad. No presenta calambres ni dolores músculo-esqueléticos; la voz se ha hecho de tonalidad normal y la piel es normal. El balance muscular es normal y el EMG muestra desaparición del patrón miopático que presentaba en septiembre de 1976, siendo rigurosamente normal. De nuevo en enero de 1978 suspendió la medicación sustitutiva, y a las 3 semanas fué vista por nosotros, presentando entonces una CPK de 22 mU/ml, recomendándole reiniciase la medicación y que no la abandonase sin previa consulta.

CASO Nº 2. F.G.G. HEMBRA DE 57 AÑOS. H^a Cl^a 1.527

Estudiada en junio de 1975. Desde hace 5 años ha notado cambio en la tonalidad de la voz que se ha hecho más grave. Desde hace 4 años presenta astenia, torpor mental y calambres muscu

lares. Desde hace 3 años debilidad muscular, que es más intensa a nivel de hombros y caderas. Desde hace 1 año, al tiempo que se intensifican los síntomas anteriores, aparecen: somnolencia, intolerancia al frío y estreñimiento pertinaz. Desde hace algunos meses le han encontrado hipertensión arterial.

Exploración física: facies mixedematosa con edema de párpados, pérdida de la cola de las cejas e infiltración de la piel. La piel es seca, áspera, descamativa y fría. No bocio. Edema pretibial TA 140/100. El examen muscular pone de manifiesto la ausencia de atrofas e hipertrofias musculares. No miotonía. Existe debilidad muscular moderada de predominio en grupos musculares proximales, a nivel de cinturas escapulares y pelvianas. No existen trastornos sensoriales ni cerebelosos. TA 140/100.

Exámenes de laboratorio:

Hcto.: 33,4%. Hb: 12,2 grs/100 ml.

Colesterol 260 mgrs/100 ml, Triglicéridos 160 mgrs/100 ml.

CPK 252 mU/ml, AST 16 mU/ml, ALT 6 mU/ml, LDH 699 mU/ml.

Anticuerpos antitiroideos positivos: tiroglobulina 1/400 y microsomales 1/400.

ECG: bloqueo incompleto de rama derecha.

Captaciones tiroideas con I-131: 3^a h^a: 4,6%; 6^a h^a: 5,2%; 24^a h^a: 5,6%.

Hamolsky: 9,54%.

T₄ total: 2,5 microgrs/100 ml, T₃ 0,48 nanogrs./ml.

La gammagrafía tiroidea no permitía visualizar la glándula, debido al escaso depósito de material radiactivo.

EMG: (cuadríceps izquierdo fuerza 3-4/5), ausencia de actividad espontánea. Ausencia de miotonía. Los potenciales tienen una amplitud de 200-500 milivoltios, siendo su duración en el 25% con respecto a la normalidad. El índice de polifasia es del 90%. Las velocidades de conducción motora y sensitivas son rigurosamente normales. En conclusión, patrón miopático.

La biopsia muscular (75/4317), muestra un músculo estriado con conservación de la arquitectura fascicular. Las fibras musculares poseen diámetros que oscilan entre 20 y 70 micras de diámetro. Existe una correcta diferenciación en tipos, representando las fibras tipo I el 73% del total, frente a un 27% que corresponden al tipo II. Las fibras tipo I poseen diámetros que oscilan entre 30 y 70 micras, siendo su diámetro medio de 47 micras. Los diámetros de las fibras tipo II, oscilan entre 20 y 60 micras y su diámetro medio es de 38. Por deficiencias técnicas no se ha podido calcular el porcentaje de fibras tipo II pertenecientes a los subtipos A y C; sin embargo, no se han evidenciado fibras correspondientes al subtipo C.

Tratada con 20 microgramos de L-T₃ + 180 microgramos T₄ - diariamente a las 6 semanas la CPK era 16 mU/ml, AST 5 mU/ml, - ALT 3 mU/ml, mejorando subjetivamente de forma notable. A los 12 meses la enferma no manifestaba ninguna sintomatología en la revisión realizada, la fuerza era normal, no refería calambres, intolerancia al frío y el estreñimiento había desaparecido. A los 2 años y medio de ser vista por vez primera la enferma estaba - asintomática. La T₄ era 12,2 microgrs/100 ml, y T₃ de 1,92 nanogr/mU. El EMG repetido fué normal, presentando una duración de los potenciales normal (+1,6% con respecto a la normalidad) y el índice de polifasia fué el 16%. Actualmente, sigue tratamiento - sustitutivo con 15 microgrs. de L-T₃ + 135 microgrs. de L-T₄. La T.A es de 140/85.

CASO N° 3. C.F.L. HEMBRA DE 49 AÑOS. H^a C1^a 28.402

Estudiada en febrero de 1976. Desde hace años, sin poder precisar, nota edema de caray párpados. Hace 3 años fué diagnosticada de hipercolesterolemia. Desde hace 2 años presenta anemia refractaria a múltiples tratamientos, hipersensibilidad al frío, somnolencia, torpor mental junto a astenia y debilidad global. - No refiere calambres musculares ni parestesias.

Exploración física: facies mixedematosa. Piel pálida, seca, áspera, descamativa y fría. No bocio. La exploración muscu--

lar pone de manifiesto ausencia de atrofia e hipertrofia muscular. La fuerza está globalmente conservada. No miotonía. Ausencia de alteraciones sensitivas y cerebelosas. TA 170/110.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 37%; Hb 12,6 grs/100 ml.

Colesterol 303 mgrs/100 ml, Triglicéridos 191 mgrs/100 ml

CPK 330 mU/ml, AST 21 mU/ml, ALT 24 mU/ml, LDH 297 mU/ml.

Anticuerpos antitiroglobulinas: negativos. Antimicrosomal positivos frente a dilución 1/1600.

ECG: bajo voltaje, trastorno difuso de la repolarización.

Captaciones con I-131: 3^a h^a: 3,2%; 6^a h^a: 2,7%; 24^a h^a: 2,6%; 48^a h^a: 2%.

Hamolsky: 9,9%.

T₄ total y T₃ valores no detectables.

EMG: practicado en cuadriceps derecho y oponente primer - dedo mano derecha, con fuerza 5/5, muestra: ausencia de actividad espontánea. Los potenciales son de morfología, amplitud y voltaje normales. Existe un aumento de la actividad de inserción un - trazado interferencial al máximo esfuerzo. Lo más llamativo es -

un aumento de la polifasia al 40%. No existe miotonía y las velocidades de conducción motoras y sensitivas son normales.

La biopsia muscular (76/0974), muestra un músculo estriado con conservación de la arquitectura fascicular, sin aumento del tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares poseen diámetros que oscilan entre 20 y 80 micras de diámetro. Histoquímicamente existe una correcta diferenciación en tipos, correspondiendo el 28% de las fibras al tipo I y el 72% al tipo II. Las fibras tipo I poseen un diámetro medio de 50 micras, oscilando sus diámetros entre 40 y 80 micras. Las fibras tipo II, poseen diámetros que oscilan entre 20 y 80 micras, siendo 47 micras el diámetro medio. En el seno de las fibras tipo II el 26% corresponden al subtipo A, el 74% al subtipo B y no se observan fibras del subtipo C.

Tratada con 15 microgrs. de LT_3 + 135 microgrs. de T_4 diariamente, a las 4 semanas la CPK era 15 mU/ml, ALT 9 mU/ml y LDH 160 mU/ml, con mejoría del estado general. A los 21 meses de iniciado el tratamiento, la enferma presentaba una situación general normal, habiendo desaparecido la hipersensibilidad al frío, la astenia y la debilidad general, así como la hiperinsomnia. El exámen de laboratorio, en este momento, noviembre de 1977, mostraba CPK 39 mU/ml, AST 2 mU/ml, ALT 2 mU/ml, LDH 182 mU/ml, aldolasa 3,4 mU/ml, colesterol 210 mgrs/100 ml, triglicéridos 160 mgrs/100 ml. La T_4 5,1 microgrs./100 ml, T_3 1,3 nanogrs./ml. El EMG practicado mostraba absoluta normalidad, habiendo desaparecido el incremento de la polifasia. La TA 140/80.

CASO N° 4. D.R.G. HEMBRA DE 47 AÑOS. H^a Cl^a 306.264

Estudiada en noviembre de 1976. Desde hace 1 año presenta edema de cara, manos y tobillos junto a parestesias en manos y - piés. Desde entonces refiere astenia e hipersensibilidad al frío. No ha notado calambres ni espasmos musculares dolorosos. Subjetivamente no ha notado debilidad muscular.

Exploración física: Obesa. Facies mixedematosa. Voz de tonalidad grave. Piel pálida, seca, áspera y descamativa. No se palpa bocio. No atrofia ni hipertrofias musculares. No miotonía. La fuerza muscular está conservada, únicamente a nivel de cintura escapular y pelviana existe una leve disminución de la fuerza muscular. No alteraciones sensoriales ni cerebelosas. TA 130/80.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 34%. Hb 11 grs/ 100 ml.

Colesterol 282 mgrs/100 ml. Triglicéridos 183 mgrs/100 ml

CPK 141 mU/ml, AST 10 mU/ml, ALT 2 mU/ml, LDH 345 mU/ml.
Aldolasa 1,7 U/ml.

Anticuerpos antitiroideos positivos: antitiroglobulina - 1/400, antimicrosomales 1/6400.

ECG: normal.

Captaciones tiroideas con I-131: a la 2^a h^a: 4%; 5^a h^a: 3,9%; 24^a h^a: 4,7%.

Hamolsky: 18,8%.

T₄: valores no detectables; T₃: 0,15 nanogrs/ml. TSH superior a 40 mU/ml.

La gammagrafía tiroidea, no permitió visualizar la glándula por el nulo acumulo de material radiactivo a nivel de tiroides.

EMG: a nivel del cuádriceps derecho con fuerza 3-4/5. No existe atrofia. Ausencia de actividad espontánea. No descargas - pseudomiotónicas. Al máximo esfuerzo trazado interferencial de 3-4 milivoltios de amplitud máxima. Se aislan 21 potenciales de unidad motriz con una duración media de 8,9 milisegundos, estando disminuida su amplitud (desviación de más del 29,9% respecto a la normalidad). La polifasia fué normal (14,2%). Las velocidades de conducción fueron normales a nivel de los nervios tibial posterior, peroneo común y mediano y cubital, éstos últimos tanto motor como sensitivos. En conjunto existía un patrón miopático.

Biopsia muscular (76/7694) músculo estriado con conservación de la arquitectura fascicular, sin aumento del tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares poseen - diámetros que oscilan entre 10 y 70 micras. Existe una correcta diferenciación en tipos, con correspondencia de las reacciones -

histoenzimáticas. Las fibras pertenecientes al tipo I representan el 52% del total, frente a un 48% de las fibras tipo II. Las fibras tipo I poseen diámetros que oscilan entre 40 y 70 micras, - siendo su diámetro medio de 55 micras. Los diámetros de las fibras tipo II oscilan entre 10 y 60 micras, siendo el diámetro medio de 37 micras. En el seno de las fibras tipo II, el 74% corresponden al subtipo A, el 26% al subtipo B y no se observan fibras correspondientes al subtipo C.

Algunas fibras tipo I muestran acúmulos discretos de material granular positivo para enzimas oxidativas incluida SH. - Abundantes fibras tipo I muestran llamativas imágenes de irregularidad en la distribución de la red enzimática oxidativa, con aspecto de fibras carcomidas.

Tratada con 15 microgramos LT_3 + 135 microgramos $L-T_4$ diariamente, y revisada a los 13 meses de iniciado el tratamiento, en diciembre de 1977, ha mejorado notablemente, la voz se ha hecho de tonalidad normal, han desaparecido los edemas y las parestesias. Ha ganado fuerzas y la piel se ha tornado suave y fina. - Los exámenes de laboratorio muestran colesterol 252 mgrs/100 ml, triglicéridos 126 mgrs/100 ml, CPK 8 mU/ml, AST 7 mU/ml, ALT 5 mU/ml, LDH 213 mU/ml, T_4 : 4,7 microgrs/100 ml. Se obtuvo permiso de la enferma para repetir el EMG, habiendo desaparecido el patrón miopático que previamente presentaba. Accedió a repetirse - la biopsia muscular (77/8682) apareciendo conservación de la ar-

quitectura fascicular sin aumento conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares poseen diámetros que oscilan entre 10 y 60 micras, las tipo I están comprendidas entre 20 y 60 micras, mientras que las tipo II lo están entre 10 y 50 micras de diámetro. Las tipo I representan un 45% y su diámetro medio es de 40 micras, mientras que las tipo II un 55% y su diámetro medio es de 29 micras. Se observan muy discretos acúmulos granulares en las fibras tipo I que reaccionan positivamente para enzimas oxidativas, incluida SDH, así como aisladas fibras carcomidas.

CASO Nº 5. P.M.C. VARON DE 44 AÑOS. H^a Cl^a 26.081

Estudiado en diciembre de 1975. Diagnosticado hace 4 años de bronquitis crónica con reacción asmática. Desde hace 3 años - ha notado edema de cara, párpados e hipersensibilidad al frío. - Desde hace 1 año astenia, torpor mental con somnolencia muy acentuada, voz grave, calambres, parestesias en manos y piés y pérdida de fuerza muscular. Desde hace 4 meses encamado por astenia y somnolencia.

La exploración física pone de manifiesto un paciente obeso, con facies mixedematosa, piel seca, áspera, descamativa, pálida y fría. No bocio. La exploración muscular muestra ausencia de atrofia e hipertrofias musculares. Pérdida de fuerzas modera-

da, fundamentalmente en grupos musculares proximales, a nivel de cinturas escapulares y pelvianas. Ausencia de alteraciones sensitivas. Cerebelo normal. No miotonía. TA 140/80.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 35%, Hb 12,5 grs/100 ml.

Colesterol 324 mgrs/100 ml. Triglicéridos 745 mgrs/100 ml. El lipidograma mostraba la presencia de una beta-lipoproteína ancha.

CPK 338 mU/ml, AST 16 mU/ml, ALT 4 mU/ml, LDH 384 mU/ml y Aldolasa 5,6 mU/ml.

Anticuerpos antitiroglobulina positivos 1/600, y positivos frente a antígeno microsomal 1/2500.

ECG: bajo voltaje, trastornos difusos de la repolarización.

Captaciones tiroideas con I-131: 3^a h^a: 3,7%; 6^a h^a: 3,7%; 24^a h^a: 1,8%; 48^a h^a: 1%.

Hammolsky: 8,75%.

T₄: 2,5 microgrs/100 ml; T₃: 0,53 nanogrs/ml.

La gammagrafía tiroidea no permitía visualizar la glándula debido al escaso depósito de material radiactivo.

EMG: A nivel de cuádriceps derecho con fuerza 3/5. No se observa actividad espontánea. Al máximo esfuerzo presenta un trazado interferencial. Las unidades aisladas presentan formas abigarradas de duración, aumentadas. Existe marcado aumento de la polifasia. Las velocidades de conducción de los nervios mediano y peroneo común son normales. En conjunto existe un trazado miopático.

Biopsia muscular(75/1611), músculo estriado con conservación de la arquitectura fascicular, las fibras musculares poseen diámetros que oscilan entre 30 y 80 micras. Histoquímicamente se observa una perfecta correlación de las reacciones histoenzimáticas, con correcta diferenciación de tipos. Las fibras tipo I representan el 66% del total frente al 34% representado por las fibras tipo II. Las fibras tipo I poseen diámetros que oscilan entre 40 y 70 micras, siendo su diámetro medio de 60 micras. En el seno de las fibras tipo II el 58% corresponden al subtipo A, el 42% al subtipo B y no se observan fibras pertenecientes al subtipo C.

Se observan discretas anomalías en la distribución de la red enzimática, así como aisladas fibras tipo I que muestran imágenes redondeadas u ovaladas desprovistas de actividad enzimática oxidativa.

Tratado con 20 microgramos de LT_3 + 180 microgramos de T_4 diariamente, a los 13 días del tratamiento la CPK había descendi

do a 22 mU/ml, AST 16 mU/ml, ALT 7 mU/ml y la aldolasa a 3,9 -
 mU/ml. Con esta terapéutica ha continuado, siendo revisado en -
 múltiples ocasiones tanto del punto de vista clínico como bioquí -
 mico y hormonal, mejorando progresivamente. La voz adquirió una
 tonalidad normal, la piel adquirió un aspecto, color y textura -
 normales. Igualmente, desaparecieron la hipersensibilidad al -
 frío, la adinamia e hiperinsomía.

La exploración muscular en junio de 1977 mostraba una re -
 cuperación de fuerza muscular, siendo normal la exploración físi -
 ca. Se repitió el EMG que mostró un patrón normal, habiendo desa -
 parecido el patrón miopático anterior. En esta fecha, tras 18 me -
 ses de tratamiento hormonal sustitutivo, el enfermo accedió a la
 repetición de una biopsia muscular (77/4235) presentando a nivel
 del tejido muscular estriado conservación de la arquitectura fas -
 cicular, sin aumento del tejido conectivo ni reemplazamiento adi -
 poso. Las fibras musculares poseen diámetros que oscilan entre -
 20 y 70 micras. Se observa una perfecta diferenciación en tipos,
 con correspondencia de las diversas reacciones histoenzimáticas.
 El 38% de las fibras corresponden al tipo I, predominando el ti -
 po II que representa el 62%. Las fibras tipo I poseen diámetros
 que oscilan entre 30 y 70 micras, siendo su diámetro medio de -
 53 micras, las fibras tipo II poseen diámetros que oscilan entre
 6 y 60 micras, siendo su diámetro medio de 41. En el seno de las
 fibras tipo II, el 53% corresponde al subtipo A, el 27% al subti -
 po B y el 20% al subtipo C. Se observan aisladas fibras tipo I -

que presentan irregularidades en la distribución de la red enzimática oxidativa. En diciembre de 1977, fecha de la última revisión, el paciente estaba asintomático, realizaba el tratamiento sustitutivo a la dosis anteriormente señalada, y los exámenes de laboratorio mostraron: CPK mU/ml, AST 14 mU/ml, ALT 12 mU/ML, - LDH 183 mU/ml, colesterol 232 mgrs/100 ml, triglicéridos 210 - mgrs/100 ml.

La T₄ era 7,6 microgrs/100 ml, T₃ 1,71 nanogrs/ml, y el Hamolsky 23,1%, es decir, función tiroidea controlada por la medicación.

CASO N° 6. J.F.C. HEMBRA DE 61 AÑOS. H^a Cl^a 26.076

Estudiada en diciembre de 1975. Diagnosticada de bronquitis crónica con reacción asmática secundaria desde 3 años antes. Desde hace 2 años refiere astenia marcada, hipersensibilidad al frío, estreñimiento d3 10-15 días, cambio en la tonalidad de la voz, hinchazón de cara y manos, pérdida de fuerzas y calambres musculares.

La exploración física pone de manifiesto una enferma obesa abotagada, con facies mixedematosa, piel seca, áspera, descamativa. Existe moderada pérdida de fuerza muscular en grupos proximales a nivel de cinturas escápulo-humerales y pelvis. No mio-

tonía. Exploración de las sensibilidades y cerebelo normales. -
TA 120/80. No bocio. No atrofia ni hipertroifas musculares.

Exámenes de laboratorio:

Hcto.: 33%, Hb: 10grs/100 ml.

Colesterol: 206 mgrs/100 ml. Triglicéridos 181 mgrs/100 ml.

CPK 95 mU/ml, AST 4 mU/ml, ALT 2 mU/ml, LDH 206 mU/ml.

Anticuerpos antitiroglobulina negativos; positivos al antígeno microsomal a la dilución 1/2560.

ECG: bajo voltaje, trastorno difuso de la repolarización, bradicardia sinusal.

Captaciones tiroideas con I-131: 3^a h^a: 7,8%, 6^a h^a: 11,4%;
24^a h^a: 19,6%; 48^a h^a: 18,8%.

Hamolsky: 8,14%.

T₄ total: 2,8 microgrs/100 ml; T₃: 0,53 nanogrs/ml.

La gammagrafía muestra una glándula tiroidea disminuida globalmente de tamaño, siendo homogénea la distribución del material radiactivo en su interior.

EMG (5-XII-1975) a nivel del cuádriceps derecho con fuerza 3-4/5. No se observa actividad espontánea. Aumento de la acti

vidad de inserción. Al máximo esfuerzo existe un trazado interferencial crenelé. Las unidades aisladas tienen una amplitud variable desde 200 microvoltios a 2 milivoltios, con una media de 500 microvoltios. La duración media de las mismas es de 5 milisegundos. Existe polifasia en el 60% de las unidades aisladas. Velocidades de conducción notora y sensitiva a nivel de los nervios, mediano y peroneo común normales.

Biopsia muscular (75/6688), músculo estriado con conservación de la arquitectura fascicular, sin proliferación del tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares poseen diámetros que oscilan entre 10 y 60 micras de diámetro. - Existe una perfecta correlación en las técnicas histoquímicas, - con diferenciación de tipos; las fibras tipo I poseen un diámetro medio de 45 micras, variando sus diámetros entre 30 y 60 micras; las fibras tipo II presentan un diámetro medio de 27 y sus diámetros oscilan entre 10 y 50 micras. Existe un predominio de fibras tipo II que representan el 62% del total, frente a un 38% que representan las fibras tipo I; en el seno de las fibras tipo II, el 53% corresponden al subtipo A, el 47% al subtipo B, y no se observan fibras pertenecientes al subtipo C.

Existe de forma diseminada en las fibras tipo I, discretos acúmulos de material granular positivo para enzimas oxidativos incluido SDH, así como irregularidad discreta en la distribución de la red enzimática oxidativa. En un 30% de las fibras tipo I se observan áreas ovaladas carentes de actividad enzimática oxidativa.

Tratada con 20 microgramos LT_3 + 180 microgramos T_4 , a los 16 días la CPK había descendido a 32 mU/ml, la AST era 8 mU/ml, la ALT 4 mU/ml y LDH 170 mU/ml. Tras 6 meses de tratamiento con las dosis antes señaladas, la enferma se encontraba asintomática, la voz había vuelto a su tonalidad normal, la piel era de aspecto normal y no presentaba espasmos musculares dolorosos, siendo entonces normal la exploración neuromuscular. Se repitió el EMG que mostró una total normalización, habiendo pues desaparecido el patrón miopático que presentaba 6 meses antes. Se obtuvo el consentimiento de la enferma para realizar una nueva biopsia muscular, con objeto de esclarecer si las alteraciones musculares previas habían desaparecido tras el tratamiento hormonal, accediendo la enferma a este proceder, que se realizó a los 6 meses de la primera biopsia. En esta ocasión, la biopsia muscular (76/2987) el músculo estriado conservaba la arquitectura fascicular sin existir aumento del tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares poseen diámetros que oscilan entre 20 y 70 micras. Existe una correcta diferenciación histoquímica, con correspondencia de las técnicas histoenzimáticas. Las fibras tipo I, representan el 58% del total, con diámetro medio de 49 micras y oscilan entre 30 y 70 micras de diámetro. Las fibras tipo II representan el 42% del total, poseen un diámetro medio de 32 micras y oscilan entre 20 y 50 micras de diámetro.

Existe en algunas fibras acúmulo de material granular positivo para enzimas oxidativos incluida SDH, en intensidad mode-

rada. Abundantes fibras tipo I muestran irregularidades en la -
distribución de la red enzimática oxidativa, apareciendo con es-
tas técnicas como fibras carcomidas.

La última revisión de la enferma en diciembre de 1977, es
taba clínicamente asintomática. Los exámenes de laboratorio mos-
traban CPK 20 mU/ml, AST 5 mU/ml, ALT 2 mU/ml, la T₄ era de 8,1
microgrs/ml, T₃ 1,67 nanogrs/ml y el Hamolsky 21,1%, así pues, -
normofunción tiroidea tras la medicación instituida.

CASO Nº 7. J.D.R. HEMBRA DE 49 AÑOS. H^a Cl^a 307.241

Historia: estudiada inicialmente en noviembre de 1976. -
Diagnosticada de hipertensión arterial hace dos años. Desde hace
igualmente dos años nota edema de párpados y obesidad creciente.
Desde entonces estreñimiento pertinaz, hipersensibilidad al frío
y torpeza para los movimientos. No refiere debilidad muscular ni
calambres.

Exploración física: Paciente pícnica, obesa. Piel áspera,
seca, de coloración pálida. Edema pretibial, No se palpa bocio.
La exploración muscular muestra fuerza muscular discretamente -
disminuida a nivel de cintura escapular y pelviana. No miotonía.
No atrofia ni hipertrofias musculares. Ausencia de trastornos -
sensitivos. Cerebelo normal. TA 210/110.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 38%, Hb 12 gr/100 ml. Debido a la existencia de microcitosis y en la extensión la frecuencia de ovalocitos y dianocitos, se realizó electroforesis de hemoglobina, - confirmando una talasemia menor.

Colesterol 308 mgrs/100 ml. Triglicéridos 306 mgrs/100 ml.

CPK 15 mU/ml, AST 6 mU/ml, ALT 3 mU/ml, LDH 171 mU/ml. Aldolasa 1,30 U/l..

Anticuerpos antitiroideos negativos.

ECG: bajo voltaje, bradicardia sinusal, alteraciones inespecíficas de la repolarización.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 5,2%; 5^a h^a: 5,3%; 24 h^a: 5,8%; 48 h^a: 5,5%.

Hamolsky: 19%.

T₄: 2,3 microgrs/100 ml; T₃: 0,50 nanogrs/ml. TSH superior a 40 mU/ml. Debido al escaso acúmulo de material radiactivo en la glándula tiroides, ésta no fué visible en la gammagrafía.

EMG: Realizado en cuádriceps, recto anterior. Fuerza 4/5. Ausencia de actividad espontánea. Los potenciales de la unidad motriz están disminuidos de amplitud y duración, existe un grado elevado de polifasia. Ausencia de descargas de alta frecuencia -

(miotonia). Las velocidades de conducción motora en los troncos nerviosos explorados son normales. En conjunto, trazado miopático.

Biopsia muscular (76/8184): el músculo estriado muestra conservación de la arquitectura fascicular sin aumento del tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares poseen tamaños que oscilan entre 30 y 70 micras, estando comprendidas las de tipo I entre 40 y 70, las de tipo II entre 30 y 60. El diámetro medio de las fibras tipo I es de 58, mientras que el de las fibras tipo II es de 46. El porcentaje de fibras tipo I es del 52%, mientras que el de las tipo II es del 48%. En el seno de las fibras tipo II el 55% corresponden al subtipo A, el 45% al subtipo B y no se observan fibras subtipo C.

Tratada con 10 microgramos de L-T₃ más 90 microgramos de L-T₄ diariamente, a los cinco meses había mejorado notablemente, había ganado fuerzas, desaparecido el edema de cara y párpados y perdido peso, presentando entonces los siguientes datos analíticos: CPK 8 mU/ml, AST 8 mU/ml, GPT I mU/ml, LDH 164 mU/ml, T₄ 4 microgrs/100 ml. Revisada en diciembre de 1977, a los doce meses de iniciar el tratamiento, la enferma continuaba con el tratamiento anteriormente iniciado y a la dosis arriba señalada. La exploración física era normal, y repetido el EMG mostraba un patrón normal. No existía actividad espontánea, los potenciales de unidad motriz tenían una duración media de 12,25 milisegundos -

(-5% con respecto a la normalidad) y el índice de polifasia era de 14,2% (normal). Unicamente se aislaron dos salvas de alta frecuencia y carácter pseudomiotónico que en el EMG de un año antes no presentaba. En este mes presentaba los siguientes exámenes de laboratorio: CPK 8 mU/ml, AST 5 mU/ml, ALT mU/ml, LDH 188 mU/ml. Aldolasa 1,7 U/ml. El Hamolsky era 22%. T_4 6,75 microgrs/100 ml. T_3 1,57 nanogrs/ml.

CASO N° 8. M.P.L. HEMBRA DE 45 AÑOS. H^a C1^a 302.424

Historia: estudiada inicialmente en enero de 1977. Hace 17 años presentó cefaleas frontales, desconociendo el diagnóstico de aquel entonces y le implantaron material radiactivo en la hipófisis. Al año siguiente tuvo un embarazo y parto a término y a raíz de entonces amenorrea. Desde hace 8 años presenta cuadros de dolor constrictivo precordial tras los esfuerzos que cede con nitroglicerina. Desde hace 5 años está apática, le ha cambiado el carácter, presenta hipersensibilidad al frío, estreñimiento y cambios en la piel que se ha hecho áspera. Sin poder precisar el tiempo refiere debilidad muscular y calambres.

Exploración física: marcada obesidad, facies mixedematosa, piel seca, áspera, pálida. No se palpa bocio. No atrofia muscular. Existe leve pérdida de fuerzas de forma global en las cuatro extremidades. No signos de miotonía. No alteraciones de la sensibilidad. Pruebas cerebelosas normales. TA 115/80.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 43,6%, Hb 15,5 gr/100 ml.

Colesterol 248 mgrs/100 ml. Triglicéridos 435 mgrs/100 ml.
Lipidograma: Alfa 17%, Beta 45%, Prebeta 18,2%. Quilomi--
cronos 20%.

CPK 22 mU/ml, AST 3 mU/ml, ALT 3 mU/ml, LDH 170 mU/ml. Al
dolasa 2,1 U/ml.

Creatina en orina de 24 horas: media de dos días consecu-
tivos 888 mgrs/d.

Anticuerpos antitiroideos negativos.

ECG: bradicardia sinusal. Isquemia subepicárdica antero -
lateral.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 2,7%; 5^a h^a: 3,5%;
24 h^a: 4,5%; 48 h^a: 4,2%.

Hamolsky: 19,3%.

Las captaciones mostraron un incremento tras estímulo con
TSH: 2^a h^a: 8%; 5^a h^a: 17,7%; 24 h^a: 24,8%; 48 h^a: 27,4%.

T₄: 0,9 microgrs/100 ml. T₃: 0,47 nanogrs/ml. TSH 0,25 -
mU/ml.

Tras infusión intravenosa de 400 mgrs de TRH se obtuvie--
ron las siguientes cifras de TSH: a los 5 y 10 minutos no
detectable, a los 20 minutos: 0,35, 40 minutos: no detec-

table, 60 minutos: 0,50, 90 minutos: 0,40, 120 minutos: 0,65 (en mU/ml) confirmando el cuadro de hipopituitarismo anterior con cuadro predominante de hipofunción tiroidea.

EMG: realizado en cuadriceps derecho, recto anterior fuerza 3-4/5. No actividad espontánea. Al máximo esfuerzo aparece un patrón interferencial de 1,5-2 milivoltios de amplitud (disminuido). Se aislaron 20 potenciales de unidad motriz, con una duración media de menos 25% con respecto a la normalidad. El índice de polifasia estaba aumentado 21,7%. No miotonía. Las velocidades de conducción nerviosa en los troncos examinados fueron normales.

Bipsia muscular (77/1524): el músculo estriado conserva la arquitectura fascicular sin aumento del tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares poseen diámetros que oscilan entre 20 y 60 micras. Existe una perfecta diferenciación en tipos, siendo el 64% de las fibras correspondientes al tipo I, mientras que el 36% corresponden al tipo II. Las fibras tipo I poseen diámetros que oscilan entre 40 y 60 micras, siendo su diámetro medio de 50 micras. Los diámetros de las fibras tipo II oscilan entre 20 y 50 micras, siendo su diámetro medio de 38. En el seno de las fibras tipo II el 23% corresponden al subtipo A, el 77% al subtipo B y no se observan fibras pertenecientes al subtipo C.

Tratada con 20 miligramos/día de hidrocortisona y dosis progresivamente crecientes de hormonas tiroideas, vigilando la tolerancia miocárdica, hasta alcanzar la dosis de 10 microgramos de L-T₃ más 90 microgramos de L-T₄ diariamente.

Revisada en varias ocasiones, la enferma experimentó mejoría, desapareciendo los calambres musculares, pero persistiendo discreta debilidad. A las 6 semanas del tratamiento indicado, presentaba los siguientes datos analíticos: CPK 20 mU/ml, LDH 182 mU/ml, AST 12 mU/ml, ALT 7 mU/ml y aldolasa 3,9 U/ml.

A los 2 meses de ser vista por primera vez, persistía debilidad muscular de predominio en miembros inferiores, si bien, había mejorado la fuerza muscular. Repetido el EMG, el músculo cuádriceps, recto anterior, no existía actividad espontánea. Al máximo esfuerzo patrón interferencial de 3-4/milivoltios de amplitud (normal). Se aislaron 25 potenciales de unidad motriz con una duración disminuida de 8 milisegundos (desviación de la normalidad de menos 37%). El índice de polifasia estaba aumentado al 32%. En conclusión, patrón miopático. En estos momentos presentaba en suero los siguientes niveles de T₄ y T₃: 9,7 microgrs/100 ml y 2,52 mg/ml, respectivamente.

CASO N° 9. A.C.C. HEMBRA DE 52 AÑOS. H^a Cl^a 313.602

Historia: estudiada inicialmente en marzo de 1977. Hace - 14 años presentó metrorragia postparto con agalactia y desde entonces amenorrea y pérdida de vello axilar y pubiano. Desde hace dos años astenia, adinamia, debilidad global, hipersensibilidad al frío, cambio de la tonalidad de la voz hasta hacerse grave. - No calambres musculares dolorosos.

Exploración física: la exploración física muestra una paciente de coloración pálida de piel. Esta es asimismo, áspera y seca. Voz de tonalidad grave. Ausencia de vello axilar y pubiano. No bocio. No atrofia ni hipertrofia muscular. No miotonía. Existe pérdida de fuerzas de grado leve, fundamentalmente en músculos proximales de miembros inferiores. Las sensibilidades son - normales. Pruebas cerebelosas normales. TA 110/70.

Exámenes de laboratorio:

Htco. 28,3%, Hb. 10 gr/100 ml.

Colesterol 164 mgrs/100 ml. Triglicéridos 99 mgrs/100 ml.

CPK 97 mU/ml, AST 29 mU/ml, ALT 6 mU/ml, LDH 342 mU/ml.
Aldolasa 0,09 U/ml.

Creatina en orina de 24 horas, media de dos determinaciones: 490 mgrs.

ECG: bradicardia sinusal, bajo voltaje, trastornos difusos de la repolarización. Eliminación de 17 cetosteroides en orina de 24 horas: 4,3 mgrs. 17 Hidroxicorticoides en la misma muestra 6,6 mgrs.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 5,1%; 5^a h^a: 8,4%; 24 h^a: 14,5%; 48 h^a: 13,6%.

Hamolsky: 20,4%.

T₄ indetectable. T₃: 0,22 nanogrs/ml. TSH: 2,9 mU/ml.

Se practicó estímulo con 400 mgrs. I.V. de TRH obteniéndose las siguientes cifras de TSH: a los cinco minutos 2,9, 10 minutos 2,9, 20 minutos 3,60, 30 minutos 4,25, 40 minutos 3,75, 60 minutos 3,65, 90 minutos 3,25 y 120 minutos 2,75 (en mU/ml). Siendo pues compatible con hipotiroidismo secundario que junto a la historia clínica y la baja eliminación urinaria de esteroides adrenales confirmaba el diagnóstico de síndrome de Sheehan.

EMG: practicado en cuadriceps derecho, recto anterior, con fuerza 3/4-5. Ausencia de actividad espontánea. El trazado al máximo esfuerzo muestra potenciales de reducida amplitud y discretamente empobrecidos. Se aislan 21 potenciales de unidad motriz que muestran una disminución en la duración, de menos 26% con respecto a la normalidad. El índice de polifasia está aumentado, 19%. Ausencia de miotonía. Las velocidades de conducción motora a nivel de los troncos nerviosos estudiados (peroneo común, tibial posterior, cubital y mediano) son normales. En conjunto, trazado miopático.

Biopsia muscular (77/1957): El músculo estriado conserva la arquitectura fascicular, sin aumento del tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares poseen tamaños - que oscilan entre 20 y 70 micras de diámetro, estando comprendidas las fibras tipo I entre 20 y 50 y las de tipo II entre 30 y 70. El diámetro medio de las fibras tipo I es de 37 micras, el de las tipo II de 44. El porcentaje de fibras tipo I es de 43%, mientras que las de tipo II es de 57%, y llegando en algunos fascículos al 85%. En el seno de las fibras tipo II, el 53% corresponden al subtipo A, el 47% al B y no se observan fibras subtipo C, sin embargo, en algunos fascículos todas las fibras tipo II - corresponden al subtipo B. Se observan discretos acúmulos de material granular positivo para enzimas oxidativas incluida la SDH en las fibras tipo I, así como irregularidades discretas de la - distribución de la red enzimática oxidativa intermiofibrilar.

Tratada con 20 mgrs. diarios de hidrocortisona y dosis - crecientes de hormonas tiroideas hasta alcanzar la dosis de 20 - microgramos L-T₃ más 180 microgramos de L-T₄ con mejoría notable de su sintomatología, a los seis meses presentaba los siguientes datos analíticos: CPK 32 mU/ml, AST 12 mU/ml, ALT 7 mU/ml, LDH 194 mU/ml. Aldolasa 2,1 U/l. Hamolsky: 30,1%, T₄: 11,4 microgrs/ml, T₃:2,30 nanogrs/ml.

A los ocho meses de iniciado el tratamiento, la enferma realiza las labores de la casa, no presenta astenia ni fatigabilidad, la voz ha adquirido su tonalidad normal y la fuerza muscu

lar es normal. La función tiroidea sigue controlada con la medicación, y el Hamolsky es 31,2%, T_4 : 10,1 microgrs/100 ml, T_3 : 1,82 nanogrs/ml. Las enzimas son normales: CPK 8 mU/ml. Aldolasa 2,6 U/ml, AST 6 mU/ml, ALT 2 mU/ml, LDH 201 mU/ml y el colesterol es de 181 mg/100 m. El EMG de control en este mes, noviembre 1977 - es normal, habiendo desaparecido el patrón miopático. Realizado en cuádriceps derecho, músculo recto anterior, con fuerza 5/5. No existe actividad espontánea. Al máximo esfuerzo, patrón interferencial de 2-3 milivoltios de amplitud. Se aislan 35 potenciales de unidad motriz con una duración media de 12,14 milisegundos (desviación de menos 6,6% de la normalidad). Unicamente existe una polifasia aumentada al 45,7%.

CASO Nº 10. F.A.G.R. VARON 56 AÑOS. H^a C1^a 3856

Estudiado por vez primera en abril de 1974. Refería haber permanecido asintomático hasta un mes antes en que comenzó a - presentar astenia, cansancio, fatigabilidad precoz y pérdida - global de fuerzas, junto a torpeza en los movimientos. No refería calambres ni dificultad para la relajación.

Exploración física: facies mixedematosa con infiltración de la piel, edema de párpados, pérdida de la cola de las cejas. La piel era áspera, empastada, seca y descamativa. Los músculos presentaban una consistencia aumentada, firme, como infiltrados.

No existía miotonía. La fuerza muscular estaba globalmente disminuida, siendo más notable a nivel de grupos musculares proximales. No existían trastornos de la sensibilidad. Cerebelo normal. TA 140/80.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 42%. Hb 14 grs/100 ml.

Colesterol 330 mgrs/100 ml. Triglicéridos 192 mgrs/100 ml.

CPK 108 mU/ml, AST mU/ml, ALT 11 mU/ml, LDH 18 mU/ml. Aldolasa 1,3 U/ml.

Anticuerpos antitiroideos negativos.

ECG: bradicardia sinusal.

Captaciones tiroideas con I-131: 3^a h^a: 16,8%; 6^a h^a: 20,6%; 24^a h^a: 26,5%; 48^a h^a: 26,8%.

Hamolsky: 20,4%.

T₄ total y T₃: valores no detectables.

EMG: a nivel de deltoides izquierdo con fuerza 2-3/5 y - cuadriceps izquierdo con fuerza 3-4/5, muestra ausencia de actividad espontánea. Al máximo esfuerzo existe un trazado interferencial. Existe un aumento de polifasia, hasta un 60%. Los potenciales son de corta duración 12,5 milisegundos y de amplitud

variable de 800-1500 milivoltios. Existe un aumento de la actividad de inserción. No miotonía. Las velocidades de conducción notora son normales a nivel de mediano.

Biopsia muscular (74/1091): músculo estriado con conservación de la arquitectura fascicular, que presenta discreto aumento focal del conectivo endomisial y reemplazamiento adiposo endofascicular. Las fibras musculares poseen diámetros que oscilan entre 40 y 75 micras. Se observa una correcta diferencia---ción histoquímica, con correspondencia de los distintos enzimas. Las fibras tipo I representan un 33% del total, mientras que - las tipo II representan un 67%. Ocasionalmente se encuentran - aisladas fibras tipo I con contornos desflecados, con acúmulo - de granos eosinofilos, positivos para enzimas oxidativos, in---cluida SDH.

Tratado con 0,4 mgrs. de tiroxina diariamente (Tiroides - Leo n° IV, 1 comp/d), a los 11 días, la CPK había descendido a 24 mU/ml. Progresivamente, el enfermo fué mejorando de su sintomatología, incorporándose a su trabajo habitual. Tras 3 años y 7 meses, y con el tratamiento indicado antes, el enfermo presenta una situación clínica normal, ha desaparecido la astenia y - el cansancio, así como el torpor mental. El balance muscular en estos momentos, diciembre 1977, absolutamente normal recuperando el déficit de fuerza muscular que inicialmente presentaba. - El EMG realizado a nivel del cuadriceps con fuerza normal 5/5,

muestra ausencia de actividad espontánea. Al máximo esfuerzo patrón interferencial levemente reducido, con una duración de los potenciales dentro de la normalidad, +1,6%. El índice de polifasia 32%. Los exámenes de laboratorio muestran los siguientes datos: T_4 : 4,2 microgrs/100 ml (suero), colesterol 240 mgrs/100 ml, triglicéridos 224 mgrs/100 ml, anticuerpos antitiroideos negativos. La AST 8 mU/ml, ALT 2 mU/ml, LDH 199 mU/ml.

CASO N° 11. T.L.G. HEMBRA DE 59 AÑO. H^a Cl^a 321.872

Estudiada inicialmente en junio de 1977. Desde hace muchos años es obesa y presenta estreñimiento. Desde hace 6 meses ha notado cambio en la tonalidad de la voz que se ha hecho más grave; el cabello se ha hecho más áspero y seco y presenta descamación de la piel que se ha hecho áspera y seca. A pesar de haber disminuido el apetito, ha ganado últimamente unos 20 kgrs. de peso. No ha notado pérdida de fuerzas pero sí calambres muy frecuentes y parestesias en manos.

Exploración física: gran obesidad. Facies mixedematosa. - La piel está empastada, es seca y áspera y descamativa. Se palpa tiroides aumentado globalmente de tamaño. Existe hipotonía generalizada. Leve disminución de fuerza muscular a nivel de cintura escapular y pelviana. No miotonía. Los reflejos aquileos están ausentes bilateralmente. No existen trastornos de la

sensibilidad ni del cerebelo. TA 170/105. Es imposible valorar el trofismo muscular dada la obesidad de la paciente.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 39,3%, Hb. 14,1 grs/100 ml.

Colesterol: 250 mgrs/100 ml. Triglicéridos 170 mgrs/100 ml.

ECG: bradicardia, bajo voltaje, trastornos inespecíficos de la repolarización.

CPK 140 mU/ml, AST 23 mU/ml, ALT 19 mU/ml, LDH 286 mU/ml. Aldolasa 2,6 U/ml.

Creatina en orina de 24 horas durante dos días consecutivos: 133 mgrs. de media.

Anticuerpos antitiroideos: tiroglobulina negativos; frente a antígeno microsomal no puede evaluarse por la contaminación del suero.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 13,6%; 5^a h^a: 12,6%; 24^a h^a: 11,8%; 48^a h^a: 7,9%.

Hamolsky: 17%.

T₄: 1,3 microgrs/100 ml. T₃: 0,66 nanogrs/ml. TSH superior a 40 mU/ml.

La gammagrafía tiroidea muestra un tiroides aumentado de tamaño regularmente, siendo la captación homogénea.

EMG: en deltoides derecho con fuerza 4/5. Ausencia de actividad espontánea. Al máximo esfuerzo trazado interferencial - de 1,5 - 4 milivoltios. Se aislaron 34 potenciales de unidad motriz con una duración media de 10,6 milisegundos (normal), siendo el índice de polifasia del 11,7% (normal). Las velocidades de conducción motora en los nervios peroneo común, tibial posterior, cubital y mediano derechos, están disminuidas. En conjunto, miopatía y polineuropatía.

Biopsia muscular (77/4423): tejido muscular estriado con conservación de la arquitectura fascicular sin aumento del tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares poseen diámetros que oscilan entre 20 y 60 micras de diámetro. La diferenciación histoquímica de tipos es correcta, con correspondencia de las diversas reacciones histoquímicas. Las fibras tipo I poseen un diámetro medio de 40 micras, oscilando sus diámetros entre 30 y 60 micras. Las fibras tipo II poseen un diámetro medio de 43 micras y oscilan entre 20 y 60 micras. Existe predominio de las fibras tipo I, que representan el 72% del total, frente a un 28% las fibras tipo II. En el seno de las fibras tipo II el 65% corresponden al subtipo A, 35% al subtipo B, el 0 % corresponden al subtipo C.

Existen moderados acúmulos de material granular en el seno de las fibras tipo I, positivos para enzimas oxidativos incluido SDH. A su vez, se evidencian abundantes alteraciones en la distribución de la red enzimática oxidativa, con abundantes

fibras de aspecto carcomido. Se observan igualmente moderado - número de fibras tipo I que presentan áreas redondeadas u ovaladas desprovistas de actividad enzimática oxidativa.

Tratada con 15 microgramos de T_3 + 135 microgramos de T_4 - diariamente, a las 4 semanas la CPK era 17 mU/ml, aldolasa 2,1 U/ml, AST 7 mU/ml, ALT 1 mU/ml y la LDH 172 mU/ml.

Tras 5 meses de tratamiento, había desaparecido la hipersensibilidad al frío, las parestesias y los calambres musculares. Había ganado fuerzas de forma notable y había reducido su peso de forma importante. En estos momentos el EMG realizado a nivel de músculo deltoides con fuerza prácticamente normal 4-5/5, mostraba ausencia de actividad espontánea, con patrón interferencial al máximo esfuerzo levemente reducido, con duración normal de los potenciales (+0,7% con respecto a la normalidad). Polifasia 14%. Las velocidades y el estudio de los nervios se han normalizado.

El examen de laboratorio arrojó los siguientes datos: CPK 40 mU/ml, AST 7 mU/ml, ALT 1 mU/ml, LDH 172 mU/ml, aldolasa 1,7 U/ml y la T_4 era de 4,6 microgrs/100 ml.

CASO Nº 12. S.G.H. HEMBRA DE 55 AÑOS. H^a C1^a 316.046

Historia: estudiada por vez primera en abril de 1977. Desde hace 10 años presenta edemas en manos, pies y párpados, junto a ésto, astenia y anorexia habiendo ganado bastantes kilos de peso. Hace dos meses fué diagnosticada de hipertensión arterial y desde esta última fecha refiere torpor mental, pérdida de fuerza muscular y parestesias en manos y piés. No ha notado calambres musculares. Estreñimiento pertinaz.

Exploración física: paciente obesa. Facies mixedematosa - con edema de cara y párpados, pérdida de la cola de las cejas. Piel seca, áspera y fría. Edemas en miembros inferiores. Hernia umbilical. No bocio. No miotonía. No atrofas musculares. Existe moderada pérdida de fuerzas en grupos musculares proximales, a nivel de cintura escapular y pelviana. Las sensibilidades son normales. Cerebelo normal. TA 170/100.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 35%. Hb. 12,1 gr/100 ml.

Colesterol 340 mgr/100 ml.

CPK 394 mU/ml, AST 30 mU/ml, ALT 16 mU/ml, LDH 493 mU/ml.
Aldolasa 4,3 U/ml.

Creatina en orina de 24 H^a: 200 mgr/d (media de dos días consecutivos).

Anticuerpos antitiroideos negativos.

ECG: eje izquierdo, rotación horaria.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 2,9%; 5^a h^a: 2,4%;
24 h^a: 1,2%; 48 h^a: 2%.

Hamolsky: 17,7%.

T₄: no detectable. T₃: 0,37 nanogrs/ml. TSH: superior a -
40 mU/ml.

Gammagrafía tiroidea: la glándula tiroides no es visible
debido al escaso depósito del material radiactivo.

EMG: realizado en cuadriceps derecho, recto anterior: fuerza
3-4/5. No actividad espontánea. No miotonía. Actividad de inser
ción normal. Al máximo esfuerzo trazado interferencial empobre
cido con una amplitud de 1-2,5 milivoltios. Se aislaron 38 -
potenciales de unidad motriz con una duración media de 9,2 miliseg
undos, lo que supone una desviación de menos 28,6% de lo normal.
El índice de polifasia fué 39,4%. Las velocidades de con--
ducción nerviosa en los troncos explorados fué normal. En con--
clusión, patrón miopático.

Biopsia muscular (77/3139): músculo estriado con aislado
reemplazamiento adiposo endomisial y aumento focal del conectivo
endomisial. Las fibras musculares poseen diámetros que osci-

lan entre 60 micras, siendo su diámetro medio de 34 micras. Histológicamente con técnicas para ATPasa no se observa diferenciación clara en tipos de fibras, comportándose todas ellas como fibras tipo II subtipo C, sin embargo, con enzimas oxidativas se observa diferencia en la intensidad de la reacción de unas fibras a otras. Existen aisladas imágenes de dehiscencia de las fibras musculares. Se observan acúmulos de material granular basófilo, positivo para enzimas oxidativos incluida SDH, así como distribución irregular de la actividad enzimática oxidativa, con abundantes zonas únicas o múltiples por fibra, similares a "core", algunas de estas zonas son detectables con reacciones para ATPasa, comportándose como "core" estructurados.

Tratada con 20 microgramos de L-T₃ más 180 microgramos de L-T₄ diariamente, a las seis semanas de iniciado el tratamiento, se encuentra muy mejorada, ha ganado fuerza y perdido peso. El control bioquímico presenta CPK 18 mU/ml, AST 9 mU/ml, ALT 4 mU/ml, LDH 225 mU/ml, colesterol 140 mgrs/100 ml, triglicéridos 144 mgrs/100 ml y la T₄ en suero era de 6,5 microgrs/100 ml.

Revisada a los ocho meses de iniciado el tratamiento, ha continuado mejorando, no presenta parestesias, la fuerza muscular es normal, la piel es suave y de caracteres normales. El control EMG fué normal. Realizado en cuádriceps derecho, recto anterior, fuerza 5/5. No actividad espontánea. Al máximo esfuerzo trazado interferencial de 2-3 milivoltios de amplitud. Se

aislaron 16 potenciales de unidad motriz, con una duración media de +0,6%. El índice de polifasia fué 26,3%, en conclusión - había revertido el patrón miopático de la primera exploración.

CASO Nº 13. MSA. VARON DE 51 AÑOS. H^a C1^a 323.619

Estudiado en abril de 1977. Desde hace 2 años refiere - además maleolares, hinchazón de párpados y manos. Desde hace 2 años ha ganado bastantes kilos de peso y ha notado piel seca y áspera, intolerancia al frío, somnolencia y torpeza de movimientos. No ha notado calambres, debilidad muscular ni estreñimiento.

Exploración física: facies mixedematosa. Piel seca, áspera, descamativa y pálida. Voz gangosa y lenta. No se palpa bocio. No existen atrofia ni hipertrofias musculares. No miotonía. La fuerza muscular está conservada y simétrica. No existen trastornos de la sensibilidad. El cerebelo es normal. TA 140/90.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 41,3%. Hb. 14,8 grs/100 ml.

Colesterol 290 mgrs/100 ml. Triglicéridos 154 mgrs/100 ml.

CPK 233 mU/ml, AST 14 mU/ml, ALT 9 mU/ml, LDH 185 mU/ml.
Aldolasa 3 U/ml.

Creatina en orina de 24 horas durante dos días consecutivos: 0 mgrs.

Anticuerpos antitiroglobulina negativos. Antiantígeno microsomal positivos 1/1600.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 9,1%; 5^a h^a: 11,6%; 24^a h^a: 21,3%; 48^a h^a: 19,4%.

Hamolsky: 20,9%.

T₄: valor no detectable. T₃: 0,64 nanogrs/ml.

TSH más de 40 mU/ml.

La gammagrafía tiroidea muestra una glándula de tamaño reducido.

EMG: en músculo cuádriceps derecho con fuerza 5/5 es rigurosamente normal. Al máximo esfuerzo el patrón interferencial es de 2-3 milivoltios de amplitud. La duración media de los potenciales aislados es de 11,4 milisegundos (-11% respecto a la normalidad. La polifasia es del 12,5% (normal).

Las velocidades de conducción motoras y sensitivas son normales. No existía actividad espontánea. No miotonía.

Biopsia muscular (77/4344): presenta un músculo estriado con conservación de la arquitectura fascicular, sin aumento de tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares

res poseen diámetros que oscilan entre 40 y 80 micras. Existe - una correcta diferenciación en tipos, correspondiente el 46% de las fibras al tipo I frente al 54% que pertenecen al tipo II. - Las fibras tipo I poseen diámetros que oscilan entre 50 y 80 micras. En el seno de las fibras tipo II, el 19% corresponden al subtipo A, el 81% al subtipo B y no se observan fibras pertenecientes al subtipo C. Existen frecuentes acúmulos granulares - fuertemente positivos para enzimas oxidativos incluida SDH a nivel de las fibras tipo I.

Tratado con 30 microgramos de L-T₃ + 270 microgramos de T₄ diariamente, el enfermo ha mejorado notablemente, habiendo desaparecido la hipersensibilidad al frío; la piel se ha hecho fina y de caracteres normales y ha reducido en 12 kgrs. su peso. El control EMG a los 5 meses del primero seguía siendo rigurosamente normal. El examen de laboratorio muestra: CPK 16 mU/ml, AST 7 mU/ml, ALT 5 mU/ml, LDH 276 mU/ml, T₄: 9,4 microgrs./100 ml, T₃: 1,87 nanogrs/ml, colesterol 110 mgrs/100 ml, triglicéridos 82 mgrs/100 ml, aldolasa 2,1 U/ml.

CASO N° 14. L.M.V. HEMBRA DE 51 AÑOS. H^a C1^a 5.632

Estudiada inicialmente en abril de 1974. Desde hace 13 - años comenzó a presentar dolor en columna, inicialmente a nivel cervical y posteriormente a todo lo largo de la columna y desde hace 3 meses se irradian a región torácica, incapacitándole para realizar las labores de la casa.

Desde hace 6 años ha notado piel seca, áspera y descamativa que ha ido incrementándose. Desde hace 3 años le ha cambiado el tono de voz que se ha hecho más grave y desde hace 2 años se encuentra apática, con tendencia al sueño. Desde hace 6 años ha notado pérdida de fuerzas y frecuentes calambres musculares y -parestesias en manos.

Exploración física: paciente bradipsíquica, voz grave y -lenta. Piel seca, áspera, descamativa y fría. Facies mixedematosa. No bocio. No miotonía. Existe pérdida global de fuerza muscular, difícil de valorar en los distintos grupos musculares debido al dolor que presenta. Las sensibilidades y las pruebas cerebelosas son normales.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 30,5%. Hb. 10,4 grs/100 ml.

Colesterol 419 mgrs/ml. Triglicéridos 129 mgrs/100 ml.

CPK 95 mU/ml, AST 18 mU/ml, ALT 9 mU/ml, LDH 382 mU/ml.

Anticuerpos antitiroideos negativos.

ECG: bajo voltaje, trastornos inespecíficos de la repolarización.

Captaciones tiroideas con I-131: 3^a h^a: 5,8%; 6^a h^a: 5,7%; 24^a h^a: 4,9%; 48^a h^a: 3,9%.

Hamolsky: 8,29%.

T₄ total y T₃, valores no detectables.

La gammagrafía tiroidea no permite visualizar la glándula tiroidea debido al escaso depósito del material radiactivo.

EMG: trazado intermediario rico con abundancia de polifásicos de corta amplitud y voltaje normal, con formas abigarradas en el 70-80% de los potenciales aislados. Existe un aumento de la actividad de inserción. No miotonía. La duración de los potenciales está claramente disminuida y existen abundantes polifásicos. La velocidad de conducción motora en el nervio mediano derecho fué normal.

Biopsia muscular (74/2088): muestra tejido muscular estriado con conservación de la arquitectura fascicular sin aumento del tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares son de tamaño variable, existiendo variación en el diámetro de 10 a 70 micras. Histoquímicamente existe una perfecta correlación con las diferentes reacciones histoenzimáticas. Las fibras tipo II son de menor diámetro que las I, existiendo un 30% de éstas con diámetro de 10 micras. Existen abundantes fibras tipo I con irregularidad en la distribución de la red enzimática oxidativa; abundantes fibras tipo I muestran igualmente zonas ovaladas o redondeadas desprovistas de actividad enzimática oxidativa, algunas de ellas incluso cavitadas.

Tratada con 20 microgramos de L-T₃ + 180 microgramos de T₄ diariamente, a los 8 días la CPK era 45 mU/ml, AST 9 mU/ml, ALT 7 mU/ml, LDH 369 mU/ml y la aldolasa 2,5 mU/ml. La enferma ha ido mejorando notablemente, desapareciendo la voz grave, astenia y letargia. Igualmente, han desaparecido los calambres y ganado fuerzas. Actualmente, a los 3 años y 8 meses de ser vista inicialmente por nosotros, la exploración física es normal al igual que el balance muscular. El EMG muestra absoluta normalidad, habiendo desaparecido el patrón miopático que presentaba inicialmente. El examen bioquímico muestra CPK 24 mU/ml, aldolasa 4,3 U/ml, AST 10 mU/ml, ALT 4 mU/ml, LDH 199 mU/ml, colesterol 235 mgrs/100 ml. La T₄ es 9,9 microgrs/100 ml y T₃ 1,84 nanogrs/ml, Hamolsky 27,7%.

CASO N° 15. P.C.V. HEMBRA DE 46 AÑOS. H^a Cl^a 331.341

Historia: estudiada por vez primera en septiembre de 1977. Desde hace dos años nota hinchazón de pies y manos, debilidad muscular progresiva, calambres musculares, amenorrea, letargia e hipoacusia. Desde hace un año en que fué tratada en un hospital psiquiátrica a raíz de un cuadro de alucinaciones, se ha incrementado toda su sintomatología anterior y ha aparecido voz de tonalidad grave y lenta. Estreñimiento pertinaz.

Exploración física: paciente pícnica. Facies mixedematosa con edemas de cara y párpados, pérdida de la cola de las cejas e inexpressividad. Piel pálida, áspera, seca, descamativa, fría y empastada. No bocio. El balance muscular es difícil de valorar por la escasa colaboración de la paciente, pero permite descartar una severa pérdida de fuerzas y en músculos proximales - permite afirmar la existencia de discreta pérdida de fuerza. No miotonía. los reflejos son lentos. La exploración sensorial parece descartar un componente deficitario sensorial. Cerebelo - normal. TA 105/75.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 39%. Hb. 12,7 grs/100 ml.

Colesterol 452 mgrs/100 ml. Triglicéridos 508 mgrs/100 ml.

CPK 425 mU/ml, AST 33 mU/ml, ALT 16 mU/ml, LDH 494 mU/ml.
Aldolasa 5,1 U/ml.

Creatina en orina de 24 horas: 403 mgrs/d. (media de dos días consecutivos).

Anticuerpos antitiroideos negativos.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 7,5%; 5^a h^a: 6,5%;
24 h^a: 1,6%; 48 h^a: 0,9%.

Hamolsky: 15,7%.

T₄ no detectable. T₃: 0,44 nanogrs/ml. TSH superior 40 - mU/ml.

EMG: realizado en músculo deltoides derecho, fuerza 4/5. No existe actividad espontánea. Al máximo esfuerzo trazado interferencial de 2-3 milivoltios de amplitud. Se aislaron 20 potenciales de unidad motriz, con una duración media de 7,9 milisegundos, lo que supone una desviación de menos 30% de la normalidad. Polifasia del 75%. Las velocidades de conducción sensitiva y motora en los troncos nerviosos explorados fué normal. En conclusión, patrón miopático.

Biopsia muscular (77/6332): músculo estriado con conservación de la arquitectura fascicular, sin aumento del tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares poseen diámetros que oscilan entre 30 y 70 micras. Histoquímicamente, existe una correcta diferenciación en tipos, correspondiendo el 71% al tipo I y el 29% al tipo II. Las fibras tipo I poseen diámetros que oscilan entre 30 y 70 micras, siendo su diámetro medio de 53. En el seno de las fibras tipo I se observan frecuentes anomalías en la distribución de la red enzimática oxidativa, con imágenes similares al "core". Las fibras tipo II poseen diámetros que oscilan entre 20 y 60 micras, siendo su diámetro medio de 55 micras, en el seno de las fibras tipo II el 50% corresponden al subtipo A, el 35% al subtipo B y el 15% restante al subtipo C. (Biopsia de músculo deltoides).

Tratada con 20 microgramos de L-T₃ más 180 microgramos - de L-T₄ diariamente y posteriormente con 40 microgramos de L-T₃ más 360 microgramos de L-T₄, a los dos meses había cambiado radicalmente el aspecto de la enferma. Se encontraba muy mejorada, había desaparecido el cansancio y los edemas. No presentaba ca-lambres. Presentaba una actitud colaboradora. La voz era de to-nalidad normal. La piel suave y fina. Había ganado fuerza muscular y perdido unos 5 kilos de peso. La exploración muscular mostraba ausencia de atrofias musculares, la fuerza era normal y - simétrica y los reflejos eran ahora normales. Repetido el EMG en músculo biceps derecho con fuerza 5/5 fué rigurosamente nor-mal. No existía actividad espontánea. Al máximo esfuerzo aparecía un trazado interferencial de 2-3 milivoltios de amplitud. - Se aislaron 20 potenciales de unidad motriz que tenían una duración media normal (desviación de la normalidad de 10%). El índice de polifasia fué 0%. En conjunto, había desaparecido el pa-- trón miopático que presentaba en su exploración anterior.

El control bioquímico y hormonal aportaba los siguientes valores: CPK 8 mU/ml, AST 10 mU/ml, ALT 4 mU/ml, LDH 106 mU/ml, colesterol 216 mgrs/100 ml, TGC 122 mgrs/100 ml. La T₄ en suero 12,4 microgrs/100 ml y la T₃ de 3,12 nanogrs/ml.

CASO Nº 16. L.P.B. HEMBRA DE 53 AÑOS. Hª Clª 303.896

Historia: estudiada inicialmente en noviembre de 1976. A su ingreso difícil de historiar por adinamia y torpor. La historia se pudo obtener de sus familiares y posteriormente completada por la propia paciente. Desde hace un año había notado pérdida de fuerzas y dificultad para la relajación muscular. Desde esa época refiere astenia, frialdad de piel y estreñimiento intenso y pertinaz. Hace un mes presentó un episodio gripal con intensa astenia, anorexia, adinamia y somnolencia progresiva, y al incorporarse de la cama sufrió un episodio de mareo, siendo enviada a urgencias.

En los antecedentes familiares destacaban: ambos padres fallecidos sin catarata aparente, una hermana de su padre había sido intervenida de catarata. Una hermana de la paciente de 56 años operada a los 26 años de catarata bilateral y con enfermedad de Steinert objetivada por nosotros, con dos hijos igualmente afectados de enfermedad de Steinert e intervenidos de cataratas. Dos hermanos varones de 51 y 41 años así como sus descendientes eran normales.

Exploración física: a su ingreso estuporosa y somnolienta. Temperatura rectal 35,8°C. Facies miopática. Piel seca, áspera y fría. No bocio. Atrofia de músculos temporomastoides, faciales, esternocleidomastoideos y en tercio distal de miembros su-

periores e inferiores. Pérdida global de fuerza muscular. Miotonía en manos. Rodete miotónico en lengua y manos. Pulso a 60 - p.m. TA 90/65. Iridectomía bilateral.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 37%. Hb. 12 grs/100 ml.

Colesterol 200 mgrs/100 ml. Triglicéridos 160 mgrs/100 ml.

CPK 30 mU/ml, AST 8 mU/ml, ALT 2 mU/ml, LDH 348 mU/ml. Aldolasa 0,40 U/ml.

Anticuerpos antitiroideos negativos.

T₄: inferior a 0,25 microgrs/100 ml. TSH superior a 40 - mU/ml.

Hamolsky: 21,2%.

No se realizaron captaciones tiroideas ni gammagrafía dada la situación de la enferma a su ingreso.

La cuantificación de inmunoglobulinas en suero fué normal: IgG 1.285 mgrs/100 ml, IgA 227 mgrs/100 ml, IgM 121 mgrs/100 ml.

El estudio hemodinámico y de cateterismo cardíaco permitió afirmar la existencia de una comunicación interauricular y el drenaje venoso anómalo de una vena pulmonar en aurícula derecha.

EMG: típico de enfermedad de Steinert con descargas de alta frecuencia cuyo sonido, morfología y frecuencia son característicos de la distrofia miotónica. Estas descargas aparecen al mover la aguja, a la percusión del músculo y con el movimiento.

Biopsia muscular (76/6946): a nivel de músculo gemelo. - Conservación de la arquitectura fascicular, sin aumento del conectivo ni reemplazamiento adiposo. Los diámetros de las fibras musculares oscilan entre 10 y 50 micras, siendo las más pequeñas de forma angulosa. Existe una perfecta correlación en la actividad enzimática de las fibras musculares. Las atroficas corresponden a ambos tipos, siendo el diámetro medio de cada tipo similar (32 micras). Existe un ligero predominio de tipo II que representan el 54% del total. En el seno de la fibra tipo II, - el 25% corresponden al subtipo A, el 75% al subtipo B, y no - existen fibras subtipo C. En las fibras tipo I existen discretas irregularidades en la distribución enzimática oxidativa, - así como bolsas subsarcolémicas de material granuloso fuertemente positivo para enzimas oxidativos incluida SDH. Se observan - aisladas fibras en anillo.

La biopsia muscular a nivel del esternocleidomastoideo - (76/7866), muestra discreto aumento difuso del conectivo endomisial. Los diámetros de las fibras musculares oscilan entre 10 y 80 micras. Las fibras más pequeñas son angulosas y aparecen aisladamente diseminadas entre las de aspecto normal. Tanto en és-

tas como en las atróficas existen abundantes núcleos centrales (en más del 80% de las fibras) con formación de cadenas nucleares en el seno del sarcoplasma. Existe una perfecta correlación en la distribución de la actividad enzimática, correspondiendo las fibras atróficas al tipo I (diámetro medio 27 micras) mientras que las del tipo II son de tamaño normal (diámetro medio 54 micras). Existe un ligero predominio de fibras tipo II - (57%). En el seno de las fibras tipo II, el 20% corresponden al subtipo A, y el 80% al subtipo C, no visualizamos fibras subtipo B.

Tratada con 75 microgramos de L-T₃, respiración asistida, soluciones hidroelectrolíticas y esteroides. Superado el episodio inicial fué tratada posteriormente con 20 microgramos de L-T₃ más 180 microgramos de L-T₄ con lo que mejoró notablemente desapareciendo la letargia, la astenia y el estreñimiento. Persistió la miotonía clínica y las mismas alteraciones electrofisiológicas que a su ingreso.

CASO Nº 17. A.M.G. HEMBRA DE 25 AÑOS. H^a Cl^a 338.445

Estudiada por vez primera en noviembre del 77, desde hace 3 años presenta trastornos menstruales con amenorrea de hasta 4-5 meses, palidez marcada, astenia y sensación nauseosa. Desde hace 1 año se encuentra peor, nota edema en párpados, lentitud

en el lenguaje, sensación de lengua grande, pérdida de peso y - pérdida global de fuerzas. En varias ocasiones ha presentado - cuadros de dolor a nivel cervical anterior con disfagia diagn_osticada de faringitis. Ha seguido diversos tratamientos sin mejo_ría.

Exploración física: pone de manifiesto la existencia de - facies mixedematosa con edema de párpados, pérdida de la cola - de las cejas. Macroglosia. Piel seca, áspera, fría y pálida. No se palpa bocio. Exploración muscular era normal, no existiendo atrofias ni hipertrofias musculares. No fenómeno miotónico. Los reflejos estaban presentes. La exploración de sensib_ilidad y ce_rebelo eran rigurosamente normales. TA 110/80.

Exploraciones complementarias:

Hc. 32,1%. Hb. 11,1 grs/100 ml. Volúmenes corpusculares - normales. Colesterol 355 mgrs/100 ml. Triglicéridos 132 - mgrs/100 ml.

CPK 16 mU/ml, aldolasa 1,7 U/ml, AST 10 mU/ml, ALT 8 mU/ml, LDH 210 mU/ml.

Anticuerpos antitiroglobulina +. A la dilu_cción 1/6400.
Antígeno microsomal + 1/6400.

ECG: alteraciones de la repolarización difusa.

Captaciones con I-131: a la 2^a hora 2,4%, a la 5^a hora - 1,8%, 24 horas 0,6%, 48 horas 0,2%.

Hamolsky: 19,5%.

T₄ valor no detectable, T₃ 0,30 nanogrs/ml. TSH 167 mU/ml.

La glándula tiroides no se pudo visualizar en la gammagrafía, debido al nulo depósito del material radiactivo a nivel de la glándula tiroidea.

EMG: realizado a un nivel de músculo recto anterior del - cuádriceps derecho, con fuerza normal, muestra una amplitud en máximo esfuerzo discretamente disminuida, con una duración de - los potenciales dentro de límites normales (más 15,15% con respecto a la normalidad). El índice de polifasia fué del 12%. Se exploraron los nervios tibial posterior, mediano motor, mediano sensitivo, peroneo, cubital motor y sensitivo, observándose una discreta disminución de las velocidades de conducción indicando una neuropatía periférica de pequeña intensidad y de carácter - desmielinizante.

La biopsia del músculo a nivel de recto anterior de cuádriceps izquierdo (77/83-43) muestra conservación de la estructura fascicular sin reemplazamiento adiposo ni aumento del tejido conectivo. Las fibras musculares poseen diámetros que osci--lan entre 10 y 80 micras. Histoquímicamente se observa una co--

recta diferenciación de tipos: las fibras tipo I, representan el 42% del total y sus diámetros oscilan entre 40 y 80 micras, siendo el diámetro medio de 56. Las fibras tipo II representan el 58% del total y sus diámetros oscilan entre 10 y 50 micras, siendo su diámetro medio de 30 micras. En el seno de las fibras tipo II el 17% corresponden al subtipo A, el 83% al subtipo B y no se observan fibras correspondientes al subtipo C. Se observan discretas bolsas de material granular positivo para enzimas oxidativos incluida SDH, así como frecuentes irregularidades en la distribución de la red enzimática oxidativa con presencia de abundantes áreas mudas similares a "core".

Se inició tratamiento con 90 microgramos de L-T₄ + 10 microgramos de L-T₃ diariamente, mejorando notablemente la sintomatología y el aspecto de la enferma. Al mes de iniciada la medicación se repitió el EMG a nivel de músculo cuádriceps con fuerza normal 5/5, presentando una amplitud al máximo esfuerzo normales, y la duración de los potenciales dentro de la normalidad (0% con respecto a la normalidad), siendo el índice de polifasia del 5%. Repetido el estudio neurofisiológico, se confirmó la normalización de las velocidades de conducción, habiendo por tanto remitido la polineuropatía que presentaba. En esos momentos presentaba unos datos hormonales de T₄ 5,5 mgrs/100 ml, T₃ 1,36 nanogrs/ml. Hamolsky 22,9% y enzimáticos: CPK 110 mU/ml, AST 8 mU/ml, ALT 2 mU/ml, LDH 100 mU/ml. El colesterol sérico 176 mgrs/100 ml y TGC 86 mgrs/100 ml. Continuó con la medicación anterior y dos semanas después la CPK se había normalizado, siendo en estos momentos de 22 mU/ml.

CASO N° 18. I.G.H. HEMBRA DE 75 AÑOS. H^a C1^a 335.754

Paciente estudiada por vez primera en noviembre del 77, - contando que desde hace varios años viene presentando estreñimiento pertinaz, hipersensibilidad al frío y ha notado últimamente edemas en miembros inferiores. No sabe precisar el tiempo que viene presentando la sintomatología anterior. Ultimamente, la voz se ha hecho más grave y ha notado parestesias en manos.

Exploración física: muestra una enferma senil con palidez de piel, estando la piel seca áspera, fría. Facies mixedematosa con pérdida de la cola de las cejas y edema en párpados. No bocio. TA 220/120. La exploración muscular muestra una mínima pérdida de fuerzas grado 4-5/5 en cinturas escapular y pelviana. - Los reflejos son simétricos. No existen atrofia ni hipertrofias, ni miotonía. Las exploraciones de la sensibilidad en el cerebrolo fueron normales.

Datos complementarios:

Hc. 38,3%. Hb. 13,2 grs%. Volumen corpuscular normal. Colesterol 348 mgrs/100 ml. Triglicéridos 272 mgrs/100 ml.

CPK 24 mU/ml. Aldolasa 4,5 U/ml, AST 4 mU/ml, ALT 2 mU/ml, LDH 201 mU/ml.

Anticuerpos antitiroideos: positivos frente a tiroglobulina 1/6400, microsomal positivos 1/6400.

Captaciones con I-131 a la 2^a hora 12%, a la 5^a hora -
14,1%, a las 24 horas 22,7%, a las 48 horas 28,7% (baja).

Hamolsky: 29,7% (disminuido).

T₄ 1,7 microgrs/100 ml. T₃ 0,88 nanogrs/ml. TSH 116 mU/ml.

La gammagrafía tiroidea mostraba una disminución global -
de las dimensiones del tiroides.

EMG: se practicó EMG a nivel de cuádriceps con fuerza -
prácticamente normal, grado 4-5/5, siendo la amplitud al máximo
esfuerzo normal, así como la duración de los potenciales dentro
de la normalidad (menos 9,2% con respecto a la normalidad). El
índice de polifasia fué 26,3%. Las velocidades de conducción a
nivel de los nervios estudiados fué rigurosamente normal.

Biopsia muscular: se practicó biopsia muscular a nivel -
de cuádriceps (biopsia 77/82-91), mostrando un músculo estriado
con conservación de la arquitectura fascicular, sin aumento del
tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares
poseen diámetros que oscilan entre 10 y 50 micras. Histoquímicamente
se observa una correcta diferenciación en tipos. Las
fibras tipo I presentan diámetros que oscilan entre 20 y 50 mi
cras, siendo su diámetro medio de 36 micras, representan el 57%
del total. Las fibras tipo II representan el 43% del total y -
sus diámetros oscilan entre 10 y 40 micras, siendo su diámetro

medio de 20, en el seno de las fibras tipo II el 28% corresponden al subtipo A, el 72% al subtipo B y no se observan correspondientes al subtipo C. Con técnicas para enzimas oxidativos se observan discretos acúmulos de material granular fuertemente positivo, para enzimas oxidativos incluido SHD, así como irregularidades en la distribución de la red enzimática oxidativa con presencia de abundantes áreas mudas, centrales o excéntricas, únicas o múltiples por fibra, similares a "core".

Inició tratamiento con 45 microgramos de L-T₄ más 5 microgramos de L-T₃ diariamente de medicación hipotensora. A las 6 semanas de iniciada la medicación, la enferma había mejorado notablemente, y presentaba mejoría clínica y bioquímica, presentando entonces unos datos analíticos de: CPK 158 mU/ml, aldolasa 2,1 U/ml, AST 8 mU/ml y ALT 7 mU/ml, LDH 145 mU/ml. El colesterol de 233 mgrs/ml, griglicéridos 140 mgrs/100 ml. 4 semanas después de estas exploraciones clínicas y bioquímicas, se repitieron las cifras de CPK que eran normales 34 mU/ml. Actualmente, la enferma está asintomática. No se repitió exploración neurofisiológica dada la normalidad de la anterior exploración.

CASO Nº 19. J.M.P. HEMBRA DE 57 AÑOS. H^a Cl^a 320.951.

Historia: estudiada por vez primera en mayo de 1977. Desde hace 8-9 meses refiere astenia importante, insomnio, temblor y pérdida de peso, aunque no puede precisar su cuantía. Igual--

mente, desde esa fecha disnea de esfuerzo y edemas. Pérdida de fuerza muscular a nivel de cintura escapular y pelviana. No refiere trastornos del ritmo intestinal ni palpitaciones.

Exploración física: en la exploración física se pone de manifiesto un exoftalmos bilateral. Temblor fino distal. Manos calientes y sudorosas. Pulso a 98 pm. Existe una atrofia muscular a nivel de cintura escapular y pelviana, incluyendo músculos cuádriceps, de forma simétrica. No fasciculaciones. Hiperreflexia simétrica bilateral. Existe una disminución de fuerza a nivel musculatura masticatoria y esternocleidomastoideo. Igualmente, a nivel de cara, cuello y cinturaas escapular y pelviana y tronco, todo ello de forma simétrica y grado 3/5. Igualmente, a nivel de musculatura distal existe pérdida de fuerza de grado 4/5. No trastorno sensitivo ni cerebeloso. Se palpa tiroides aumentado de tamaño.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 38%. Hb. 13 grs/100 ml.

Colesterol 120 mgrs/100 ml. Triglicéridos 110 mgrs/ml.

CPK 8 mU/ml, AST 6 mU/ml, ALT 4 mU/ml, LDH 148 mU/ml, ald_olasa 1,7 U/ml.

Creatina en orina de 24 horas, media de dos días consecutivos: 532 mgrs/d.

Captaciones con I-131: 2^a h^a: 36,9%, 5^a h^a: 24,4%, 24 h^a: 24,7%, 48 h^a: 47% (en los límites altos).

Hamolsky: 28,4%

T₄: 11,8 microgrs/100 ml. T₃: 2,03 nanogrs/ml.

La gammagrafía puso de manifiesto la existencia de una - hiperplasia difusa del tiroides, de predominio en el lado izquierdo. Se realizó test de supresión de WERNER con 75 microgrs/d. de T₃ durante 8 días, sin incremento ni aparición de sintomatología adicional, pero incrementándose notablemente las captaciones, así a la 2^a h^a: 84,3%, 5^a h^a: 92,5%, 24 h^a: 55%, 48 h^a: 40,3%, Hamolsky 48,6%, T₃ superior a 4,74 nanogrs/ml, TSH: 0,90 mU/ml.

EMG: realizado en deltoides derecho, fuerza 3/5. Atrofia presente +. No actividad espontánea. Al máximo esfuerzo patrón interferencial de 2 a 3 milivoltios de amplitud máxima. Se aislaron 47 potenciales de unidad motriz con una duración de 8,36 milisegundos, lo que supone una desviación de menos 30,3% de la - normalidad. El índice de polifasia fué 40%. Las velocidades de conducción en los troncos nerviosos explorados son rigurosamente normales. En conjunto, patrón miopático.

Bipsia muscular (77/4529): músculo estriado con conservación de la arquitectura fascicular, sin aumento del tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras musculares poseen diámetros que oscilan entre 10 y 60 micras de diámetro. Histoquímicamente, se observa una perfecta correspondencia de las reacciones histoenzimáticas, con correcta diferenciación de tipos. Las fibras pertenecientes al tipo I poseen diámetros que oscilan entre 30 y 60 micras, siendo su diámetro medio de 39 micras y representando el 75% del total. Las fibras tipo II poseen diámetros que oscilan entre 10 y 40 micras de diámetro, siendo su diámetro medio de 32 micras y representando el 25% del total. En el seno de las fibras tipo II, el 71% corresponden al subtipo A, el 29% al subtipo B y no se observan fibras pertenecientes al subtipo C. Existen abundantes fibras tipo I con considerables acúmulos de material granular fuertemente positivo para enzimas oxidativas, incluida SDH, igualmente se observan muy discretas imágenes de anormalidad en la distribución de la red enzimática oxidativa.

Tratada con Carbimazole 40 mgrs/día comenzó a mejorar su sintomatología general. La paciente suspendió esta medicación por propia iniciativa, apareciendo temblor, sudoración y pérdida de unos 6 kilos de peso, motivo por el que acude de nuevo, indicándole la absoluta necesidad de no suspender la medicación. Repetidas las captaciones tiroideas en este mes, junio 1977, mostraba los siguientes valores: captaciones a la 2^a h^a: 93%,

5^a h^a: 80,4%, 24 h^a: 49,5%, 48 h^a: 34%, Hamolsky 46%, T₄ superior a 22,5 microgrs/100 ml, T₃ superior a 4,74 nanogrs/ml. En el mes de agosto 1977, la paciente realizaba la medicación propuesta, había ganado peso, mejorado la astenia, desaparecido el nerviosismo y temblor. En estos momentos, el control hormonal mostraba T₄: 3,3 microgrs/100 ml, T₃: 1,54 nanogrs/ml, TSH niveles no detectables.

El control clínico realizado en enero 1978, mostró mejoría de la paciente. La exploración clínica mostraba recuperación de fuerza muscular y ausencia de atrofas musculares. La enferma no aceptó EMG de control.

CASO Nº 20. D.B.B. VARON DE 29 AÑOS. H^a Cl^a 324.322

Historia: visto inicialmente en junio de 1977. Desde hace 4 meses y a raíz del fallecimiento de su hijo, comenzó con nerviosismos, insomnio, temblor, pérdida progresiva de peso hasta ser de 12 kgrs, cuando llegó a nuestra consulta, conservando el apetito. Desde esa fecha notaba palpitaciones, astenia, aumento del ritmo intestinal hasta realizar 3-4 deposiciones diarias. - Ha notado pérdida de fuerza muscular y había sido ingresado en un hospital por agotamiento físico desde donde nos fué remitido.

Exploración física: la exploración física mostraba como - datos fundamentales: mirada brillante, inquietud e hipercinesia.

Piel caliente y sudorosa. Tamblor distal. Se palpa tiroides difusamente aumentado de tamaño. Los reflejos son vivos, simétricos. Existe atrofia muscular evidente a nivel de cintura escapular. No se aprecian fasciculaciones. Se aprecia una fuerza muscular disminuida grado 3/5 a nivel de cintura escapular y pelviana incluido cuádriceps. Leve pérdida distal de fuerza muscular. No existen trastornos sensitivos ni cerebelosos.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 46%. Hb. 16,3 grs/100 ml.

Colesterol 150 mgrs/100 ml. Triglicéridos 142 mgrs/100 ml.

CPK 37 mU/ml, AST 10 mU/ml, ALT 5 mU/ml.

Creatina en orina de 24 horas: media de dos días consecutivos: 138 mgrs/día.

Anticuerpos antitiroideos negativos.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 67,8%, 5^a h^a: 84,9%, 24 h^a: 66,6%, 48 h^a: 55,3%.

Hamolsky: 44,8%.

T₄ superior a 22,5 microgrs/100 ml. T₃ superior a 4,74 nanogrs/ml.

La gammagrafía puso de manifiesto un tiroides aumentado -
difusamente de tamaño con una distribución regular y homo-
génea del isótopo del yodo.

EMG: realizado en cuádriceps derecho, recto anterior, -
fuerza 4/5. Presencia de atrofia muscular +. Ausencia de activi-
dad espontánea. Trazado interferencial al máximo esfuerzo de -
2,5-5 milivoltios. Se aislan 14 potenciales de unidad motriz, -
que tenían una duración acortada de menos 28% con respecto a la
normalidad. El índice de polifasia fué elevado 25%.

Las velocidades de conducción motora en los troncos ner-
viosos explorados fué normal. El conjunto, patrón miopático.

Bipsia muscular (77/4961): músculo estriado con conserva-
ción de la arquitectura fascicular, que no presenta aumento del
tejido conectivo ni reemplazamiento adiposo. Las fibras muscula-
res poseen diámetros que oscilan entre 20 y 60 micras. Las tipo
I están comprendidas entre 30 y 50 micras, con diámetro medio -
de 43. Las tipo II poseen diámetro entre 10 y 60 micras con un
diámetro medio de 67. Las fibras tipo I representan un 24% del
total, mientras que las tipo II un 76%. En el seno de las fi-
bras tipo II un 22% corresponden al subtipo A, un 78% al subti-
po B, y no se observan subtipo C en proporción aceptable, sólo
ocasionalmente algunas fibras tipo II filiadas como 2-C mues-
tran además inversión de la reacción enzimática oxidativa. Se -
observan por otra parte discretos acúmulos granulares en las fi

bras tipo I, que reaccionan positivamente para enzimas oxidativas y SDH.

Tratado con Carbimazole 40 mgrs/día y Propanolol 120 mgrs/día. A los dos meses de iniciado el tratamiento, el enfermo se encontraba radicalmente cambiado, había desaparecido el nerviosismo, el temblor y la astenia. Había recuperado fuerzas y ganado 15 kgrs. de peso. La exploración física mostraba persistencia del bocio, pero la exploración muscular era rigurosamente normal. La función tiroidea esta controlada por la medicación con cifras de T_4 de 1,9 microgrs/ml, T_3 de 0,83 nanogrs/ml, descendiendo el Carbimazole a 30 mgrs/día y suspendiendo el Propanolol. El EMG de control realizado tres meses y medio después del tratamiento muestra absoluta normalidad.

CASO Nº 21. A.L.C. HEMBRA DE 55 AÑOS. H^a C1^a 325.273

Historia: estudiada inicialmente en junio de 1977. Desde hace nueve meses comenzó a notar afonía, no mejorando tras diversos tratamientos. Desde hace ocho meses pérdida progresiva de fuerza en cinturones escapular y pelviano, habiendo notado gran dificultad para subir escaleras y levantarse sin apoyo de la posición en cuclillas. Al mismo tiempo hipersudoración, nerviosismo, polidipsia y pérdida de unos 12 kilos de peso.

Exploración física: Astenia. Mirada brillante. Piel caliente y sudorosa. Tiroides aumentado de tamaño con soplo a nivel del lóbulo derecho. Pulso a 100 pm. No se evidencian claras atrofi as musculares. No fasciculaciones. Existe una clara pérdida de fuerza proximal a nivel de cintura escapular 3/5, biceps y triceps en menor cuantía grado 4/5. A nivel de psoas ilíaco - la pérdida es grado 3/5 y a nivel de tibiales y cuadriceps 4/5. Esta pérdida de fuerza es simétrica bilateral. Los reflejos son vivos. Las sensibilidades son normales. Pruebas cerebelosas normales.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 40%. Hb. 13 grs/100 ml.

Colesterol 150 mgrs/100 ml. Triglicéridos 96 mgrs/100 ml.

CPK 8 mU/ml, aldolasa 0,9 U/ml, AST 9 mU/ml, ALT 9 mU/ml, LDH 117 mU/ml.

Anticuerpos antitiroideos negativos.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 80%, 24 h^a: 92%, 72 h^a: 72%.

T₄: 21,4 microgrs/100 ml. T₃: 5 nanogrs/ml.

La gammagrafía tiroidea puso de manifiesto una hiperplasia tiroidea.

EMG: realizado en cuádriceps derecho, recto anterior, - fuerza 4/5. No actividad espontánea. Al máximo esfuerzo trazado interferencial de 1-3,5 milivoltios de amplitud. Se aislaron 21 potenciales de unidad motriz, que presentaban una duración con una desviación de la normalidad de menos 22%. El índice de polifasia fué 46,2%. Las velocidades de conducción motora y sensitiva de los troncos nerviosos explorados fué normal. En conclu--- sión, patrón miopático.

Biopsia muscular (77/5093): músculo estriado con conservación de la arquitectura fascicular sin aumento del conectivo ni reemplazamiento adiposo endomisial. Las fibras musculares po--- seen diámetros que oscilan entre 10 y 30 micras, el 66% corresponden al tipo II y sus diámetros oscilan entre 10 y 30 micras, siendo su diámetro medio de 23 micras.

En el seno de las fibras tipo II, el 2% corresponden al - subtipo A, el 85% al subtipo B y el 4% al subtipo C. Existen - discretos acúmulos de material granular fuertemente positivo para enzimas oxidativos, incluidas SDH, así como irregularidad en la distribución de la red enzimática oxidativa. Las fibras de - pequeño calibre corresponden a ambos tipos, y algunas de las - pertenecientes al tipo II muestran inversión de la reacción enzimática oxidativa.

La radiografía de torax mostraba un complejo calcificado en vértice izquierdo con adenopatías mediastínicas izquierdas, causantes de la parálisis recurrencial. Repetidos exámenes del esputo en busca de bacilos ácido-alcohol-resistentes fueron negativos.

Tratada con Carbimazole 40 mgrs/día y 240 mgrs/día de Propanolol, habiendo mejorado notablemente a las tres semanas de su inicio, recuperando fuerzas y ganado tres kilos de peso. A los dos meses de iniciado el tratamiento, la enferma se encontraba muy mejorada. Había recuperado 12 kilos de peso desde el comienzo del tratamiento antitiroideo. La fuerza muscular era rigurosamente normal. Se practicó de nuevo control EMG que demostró absoluta normalidad del mismo. Realizado en músculo cuádriceps con fuerza 5/5. No actividad espontánea. Al máximo esfuerzo trazado interferencial discretamente reducido de 2,5 milivoltios de amplitud máxima. Se aislaron 22 potenciales de unidad motriz con duración media de 13,04 milisegundos con una desviación de la normalidad de más 10,5%. La polifasia fué del 4%.

CASO Nº 22 M.R.V. HEMBRA DE 68 AÑOS. H^a C1^a 331.500

Historia: estudiada inicialmente en agosto de 1977. Hace siete años presentó astenia, nerviosismo, ansiedad, pérdida de peso y bocio, siendo intervenida de bocio, desconociendo el tipo de intervención realizada. Permaneció bien por espacio de -

dos años. Desde hace cinco años de nuevo viene presentando y de forma progresiva astenia, nerviosismo, pérdida de peso, disnea de esfuerzo progresivo y episodios de disnea súbita nocturna y ortopnea, habiendo realizado tratamientos diversos sin mejoría.

Por otro lado, ha presentado en ocasiones cuadros de dolor cólico en epigastrio e hipocondrio derecho con náuseas y vómitos biliosos, habiendo sido diagnosticada de litiasis biliar.

Exploración física: la exploración física puso de manifiesto discreto exoftalmos con retracción del párpado superior, mirada brillante, hipersudoración en manos y temblor fino distal. A nivel de región anterior del cuello se apreciaba una cicatriz de Kocher y se palpa tiroides aumentado difusamente de tamaño, sin soplos en dicha zona. Pulso a 100 pm. rítmico. Ligeros edemas maleolares. La exploración neurológica mostraba ausencia de atrofas musculares, estando conservada la fuerza. No alteraciones de la sensibilidad. Reflejos vivos simétricos. Cerebelo normal.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 42,2%. Hb. 13,8 grs/100 ml. Volumen corpuscular normal.

Colesterol 169 mgrs/100 ml. Triglicéridos 128 mgrs/ml.

CPK 8 mU/ml, aldolasa 2,6 U/ml, AST 10 mU6ml, ALT 11 mU/ml, LDH 173 mU/ml.

Creatina en orina de 24 horas: 190 mgrs.

Anticuerpos antitiroideos: microsomales positivos 1/6400, tiroglobulina positivos 1/100.

Captaciones tiroideas con I-131: tras administración de -
contrastes yodados para realizar colangiografía a la -
2^a h^a: 37,5%, 5^a h^a: 40,3%, 24 h^a: 25,3%, 48 h^a: 12,3% -
(normal).

Hamolsky: 28,6% (normal).

T₄: más de 22,5 gammas/100 ml. T₃: 2,41 nanogrs/ml.

La gammagrafía muestra una hiperplasia difusa.

EMG: fué realizado a nivel de cuádriceps derecho, recto -
anterior, con fuerza 5/5, sin atrofas. Ausencia de actividad -
espontánea. Al máximo esfuerzo patrón interferencial normal -
(5 milivoltios). La duración de los potenciales, dentro de los
límites de la normalidad (+7%). El índice de polifasia normal -
(16%). Las velocidades de conducción nerviosa fueron normales.

La enferma fué tratada con 30 mgrs/día de Carbimazole con
buena tolerancia clínica y hematológica, habiendo sido revisada
en enero de 1978 por última vez.

Por ausencia de miopatía clínica, normalidad electrofisiológica y enzimática, no se realizó biopsia muscular.

CASO N° 23. F.A.T. HEMBRA DE 45 AÑOS. H^a C1^a 319.743

Historia: estudiada en mayo de 1977. Desde hace cinco -
años había notado una tumoración en cara anterior del cuello -
que ha ido creciendo de forma paulatina hasta el momento de la
consulta. Desde hace dos años presenta nerviosismo, sudoración
e intolerancia al calor, así como temblor fino distal. No ha no-
tado palpitaciones, diarrea ni pérdida de peso. No ha notado -
pérdida de fuerza muscular.

Exploración física: no exoftalmos. Mirada brillante. Piel
caliente. Manos sudorosas y calientes. Temblor fino distal. Se
palpa un nódulo en lóbulo izquierdo del tiroides. Fuerza muscu-
lar conservada y simétrica. No atrofas musculares. Sensibilida-
des y cerebelo normales. Reflejos tendinosos vivos, con aumento
del área reflexógena.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 38,7%. Hb. 13,3 grs/100 ml.

Colesterol 150 mgrs/ml. Triglicéridos 120 mgrs/100 ml.

CPK 16 mU/ml, AST 13 mU/ml, ALT 4 mU/ml, LDH 160 mU/ml, aldolasa 0,9 U/ml.

Creatina en orina de 24 horas: 754 mgrs/día (media de tres días consecutivos).

Anticuerpos antitiroideos negativos.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 42,8%, 5^a h^a: 55%, 24 h^a: 50,3%, 48 h^a: 46,9%.

Hamolsky: 32,9%.

T₄: 17,9 microgrs./100 ml. T₃: 3,9 nanogrs/ml.

La gammagrafía tiroidea puso de manifiesto un nódulo hiper captador a nivel del lóbulo izquierdo del tiroides.

EMG: realizado a nivel de cuadriceps, porción recto anterior, fuerza 5/5, es rigurosamente normal. No existe actividad espontánea. Al máximo esfuerzo existe un patrón interferencial de amplitud normal. La duración (-6,8%) y el voltaje de las unidades motrices es normal al igual que el índice de polifasia (12,5%).

Tratada con Carbimazole 30 mgrs/día, se controló la hiperfunción tiroidea, siendo intervenida, realizándole hemitiroidectomía izquierda.

Por ausencia de clínica muscular y ante la normalidad -
electrofisiológica y enzimática, no se practicó biopsia muscu--
lar.

CASO N° 24. J.B.G. HEMBRA DE 74 AÑOS. H^a Cl^a 328.245

Historia: estudiada en septiembre de 1977. Desde el mes -
de mayo pasado presenta astenia, febrícula, pérdida de peso pro-
gresiva que actualmente es de 20 kilos. Se encuentra muy agita-
da y nerviosa, habiendo notado temblor fino e hipersudoración.

Exploración física: asténica, senil. Mirada brillante. -
Piel caliente. Temblor fino de manos, pies y lengua. Discreto -
aumento de la hendidura perpebral. Tiroides de tamaño aparente-
mente normal. Latido hiperdinámico en yugulares. Pulso a 120 pm.
Edema maleolar y pretibial. Hiperreflexia bilateral. Sensibili-
dades y cerebelo normales.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 30%. Hb. 10,7 grs/100 ml.

Colesterol 153 mgrs/100 ml. Triglicéridos 174 mgrs/100 ml.

CPK 8 mU/ml, AST 6 mU/ml, ALT 3 mU/ml, aldolasa 2,1 U/ml,
LDH 129 mU/ml.

Anticuerpos antitiroideos negativos.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 85,4%, 5^a h^a: 93,1%, 24 h^a: 85,4%, 48 h^a: 72,6%.

Hamolsky: 37,1%.

T₄: 17,4 microgrs/100 ml. T₃: superior a 4,95 nanogrs/ml.

La gammagrafía pone de manifiesto la existencia de una glándula aumentada de tamaño de forma difusa con distribución regular y homogénea del material radiactivo.

EMG: practicado en músculo recto anterior cuádriceps derecho, fuerza 5/5, era rigurosamente normal. No existe actividad espontánea al máximo esfuerzo, patrón interferencial de amplitud normal: 5 milivoltios. La duración media de los potenciales estaba dentro de límites normales -7,5%, al igual que el índice de polifasia 16%. Las velocidades de conducción motora eran normales en los troncos nerviosos explorados.

Tratada con 30 mgrs/día de Carbimazole, la enferma mejoró notablemente, desapareciendo la inquietud, el nerviosismo y ganó peso.

No se realizó biopsia muscular ante la normalidad clínica, bioquímica y electrofisiológica de los parámetros musculares.

CASO Nº 25. J.M.P. HEMBRA DE 28 AÑOS. H^a C1^a 334.375

Historia: estudiada inicialmente en octubre de 1977. Desde hace un año presenta astenia, nerviosismo, temblor e hipersu_udoración. Ha notado presencia de bulto en región anterior del - cuello. Desde entonces palpitaciones e insomnio. No ha notado - pérdida de peso. Refiere apetito exagerado.

Exploración física: paciente obesa. Peso 89,900. Talla - 1,56. Coloración normal de piel y mucosas. Mirada brillante. No exoftalmos ni retracción parpebral. Se palpa tiroides difusamen_ute aumentado. Temblor fino distal. Piel caliente. Manos sudorosas. No atrofiás musculares ni fasciculaciones. Reflejos normales. Sensibilidad y cerebelo normales. La fuerza es normal a ex_ucepción de una pérdida muy discreta a nivel de psoas ilíaco bilateral 4-5/5.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 47,2%. Hb. 14,3 grs/100 ml.

Colesterol 136 mgrs/100 ml. Triglicéridos 84 mgrs/100 ml.

CPK 5 mU/ml, aldolasa 1,7 U/ml, AST 10 mU/ml, ALT 11 mU/ml, LDH 118 mU/ml.

Creatina en orina de 24 horas: 540 mgrs (media de dos días consecutivos).

Anticuerpos antitiroideos negativos.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 46,9%, 5^a h^a: 54,3%,
24 h^a: 51,8%, 48 h^a: 6,4%.

Hamolsky: 30,1%.

T₄: superior a 20,5 microgrs/100 ml. T₃: superior a 2,7 -
nanogrs/ml.

La gammagrafía tiroidea muestra una hiperplasia difusa.

EMG: realizado a nivel de cuádriceps, recto anterior, con fuerza conservada 5/5. Sin atrofas. No actividad espontánea. Al máximo esfuerzo patrón interferencial de 1,2-2 milivoltios. Se aislaron 18 potenciales de unidad motriz, con una duración - media dentro de límites normales, más 8%. El índice de polifasia fué normal, 10%. Las velocidades de conducción, motora y - sensitiva rigurosamente normales.

Tratada con betabloqueantes y antitiroideos, la enferma - mejoró notablemente.

No se realizó biopsia muscular al no encontrar miopatía - clínica ni eléctrica.

CASO N° 26. J.S.S. HEMBRA DE 34 AÑOS. H^a Cl^a 33.446

Historia: estudiada inicialmente en septiembre de 1977. Desde abril de 1977 y a raíz de un cuadro de dolor cervical alto catalogado como faringitis, viene presentando temblor, nerviosismo, pérdida de peso, aún a pesar de polifagia. Junto a esta sintomatología ha notado palpitaciones, hipersudoración y abultamiento de la región anterior del cuello. Ha perdido en siete meses unos 19 kilos de peso, presenta dos deposiciones diarias blandas.

Exploración física: en la exploración física eran evidentes la inquietud y el nerviosismo de la enferma. Mirada fija y brillante. No exoftalmos ni retracción del párpado superior. El tiroides estaba aumentado difusamente y su auscultaba un soplo a su nivel. Pulso a 96 pm. Manos sudorosas. La exploración neurológica mostraba conservación de masas musculares y de fuerza. Ausencia de alteraciones en las sensibilidades. Reflejos vivos simétricos. Cerebelo normal.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 36,5%. Hb. 14 grs/100 ml.

Colesterol 154 mgrs/100 ml. Triglicéridos 82 mgrs/100 ml.

CPK 8 mU/ml, AST 7 mU/ml, ALT 9 mU/ml, LDH 182 mU/ml.

Creatina en orina de 24 horas: 344 mgrs.

Anticuerpos antitiroideos: tiroglobulina negativos, microsomales existe interferencia fuerte, lo que impide su valoración.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 69,2%, 5^a h^a: 79,2%, 24 h^a: 60,2% (elevada).

Hamolsky: 33,1% (normal).

T₄: superior a 20,5 gammas/100 ml. T₃: superior a 4,96 - nanogrs/ml.

Gammagrafía: hiperplasia difusa.

EMG: realizado en el músculo recto anterior era normal. - No evidenciándose actividad espontánea buscada en más de tres - puntos, al máximo esfuerzo se obtuvo un patrón interferencial - de 5 milivoltios de amplitud. Se aislaron 26 potenciales de unidad motriz con una duración media de 13,65 milisegundos con - una desviación de la normalidad de más 10,9%. El índice de polifasia fué del 19,2%. Las velocidades de conducción sensitivas - y motoras fueron normales.

Tratada con beta-bloqueantes y antitiroideos, controlándose la hiperfunción tiroidea, habiendo sido revisada por última vez en enero de 1978, habiendo recuperado 6 kilos y desaparecido el temblor y el nerviosismo.

Ante la normalidad de la fuerza muscular en la exploración clínica, la normalidad electrofisiológica y enzimática, no se practicó biopsia muscular.

CASO N° 27. T.J.J. HEMBRA DE 66 AÑOS. H^a Cl^a 337.044

Historia: estudiada inicialmente en septiembre de 1977. - Desde hace seis-siete años ha notado la presencia de aumento de la región anterior al cuello. Desde enero de 1977 hasta el mes de septiembre del mismo año ha notado astenia y pérdida de 11 - kilos de peso junto a nerviosismo y temblor. No trastornos del ritmo intestinal, disnea, edemas, ni pérdida de fuerzas.

Exploración física: senil, delgada. No exoftalmos ni retracción parpebral. Se palpa bocio difuso sin soplos a dicho nivel. Pulso a 100 pm. Extremidades calientes con temblor fino - distal. La exploración neurológica no mostraba atrofia muscular ni alteraciones de la sensibilidad. Los reflejos eran vivos y simétricos.

Exámenes de laboratorio:

Hcto. 36,8%. Hb. 12,2 grs/100 ml.

Colesterol 150 mgrs/100 ml. Triglicéridos 180 mgrs/100 ml.

CPK 12 mU/ml, aldolasa 2,1 U/ml, AST 8 mU/ml, ALT mU/ml,

LDH 26,2 mU/ml.

Creatinuria de 24 horas: 325 mgrs (media de dos días consecutivos).

Anticuerpos antitiroideos negativos.

Captaciones tiroideas con I-131: 2^a h^a: 11,6%, 5^a h^a: 15%.

Hamolsky: 34,7% (normal).

T₄: 17,3 grammas/100 ml. T₃: 2,97 nanogrs/ml.

No pudo realizarse gammagrafía tiroidea ni captaciones a las 24 ni a las 48 horas por no haber acudido la enferma.

EMG: realizado en músculo recto anterior con fuerza 5/5, era normal. Mostraba ausencia de actividad espontánea buscada en más de tres puntos del músculo. Al máximo esfuerzo se obtuvo un patrón interferencial muy discretamente reducido de 3,5 mili voltios de amplitud. Se aislaron 29 potenciales de unidad motriz que presentaban una duración media de 12,72 milisegundos, lo que supone una desviación de lo normal de menos 7,12%. El índice de polifasia fué 17% (normal). Las velocidades de conducción motora (peroneo común derecho, tibial posterior derecho, cubital izquierdo y mediano izquierdo) fueron normales, al igual que las velocidades de conducción sensitiva ortodrómica (cubital y mediano izquierdos) fueron normales. Se descartan pues miopatía y neuropatía.

Tratada con antitiroideos bien tolerados clínica y hematológicamente, controlándose la hiperfunción tiroidea, habiendo ganado 3 kilos de peso a las seis semanas de comenzar el trata---
miento, habiéndole desaparecido el temblor y el nerviosismo.

Ante la ausencia de miopatía clínica y electrofisiológica en presencia de enzimas sérico musculares normales, no se realizó biopsia muscular.



Fig.1.- Caso nº 6. Aspecto de la atrofia de fibras tipo II, correspondientes todas ellas a los subtipos A y B. A: ATPasa a pH 9,4 \times 100. B: ATPasa a pH 4,6 \times 100. C: ATPasa a pH 4,3 \times 100.



Fig. 2.- Caso nº 20. Aspecto de la atrofia de fibras tipo II, con ais_ladas fibras correspondientes al subtipo II-C. ATPasa a pH 9,4, 4,6, 4,3 \times 100 (A, B, C).



Fig. 3.- Atrofia de las fibras tipo II, aisladas, con aspecto anguloso (D y E). En C, caso n° 21, estas fibras presentan inversión - de la reacción enzimática oxidativa. A: ATPasa a pH 9,4 \times 100. B: ATPasa a pH 4,6 \times 100. C: DPNH-TR \times 100. D y E: ATPasa a - pH 9,4 \times 200.



Fig. 4.- Distintos aspectos de la atrofia de fibras tipo II en los casos n^o 6 (A), 11 (B) y 9 (C). A: ATPasa a pH 9,4 \times 60. B y - C: ATPasa a pH 4,6 \times 60.



Fig.5.- Caso nº 8 con atrofia de fibras tipo II. A: ATPasa a pH -
9,4 \times 100. B: ATPasa a pH 4,6 \times 100. C: ATPasa a pH 4,3 \times 100.



Fig.6.- Caso nº 5 tras tratamiento. Discreta atrofia de aisladas fibras tipo II con % de fibras II subtipo C. A: ATPasa a pH - 9,4 \times 100. B: ATPasa a pH 4,6 \times 100. C: ATPasa a pH 4,3 \times 100.



Fig.7.- Caso nº 12 en el que todas las fibras corresponden al tipo II subtipo C. A: ATPasa a pH 9,4 \times 100. B: ATPasa a pH 4,6 \times 160. C: ATPasa a pH 4,3 \times 100.

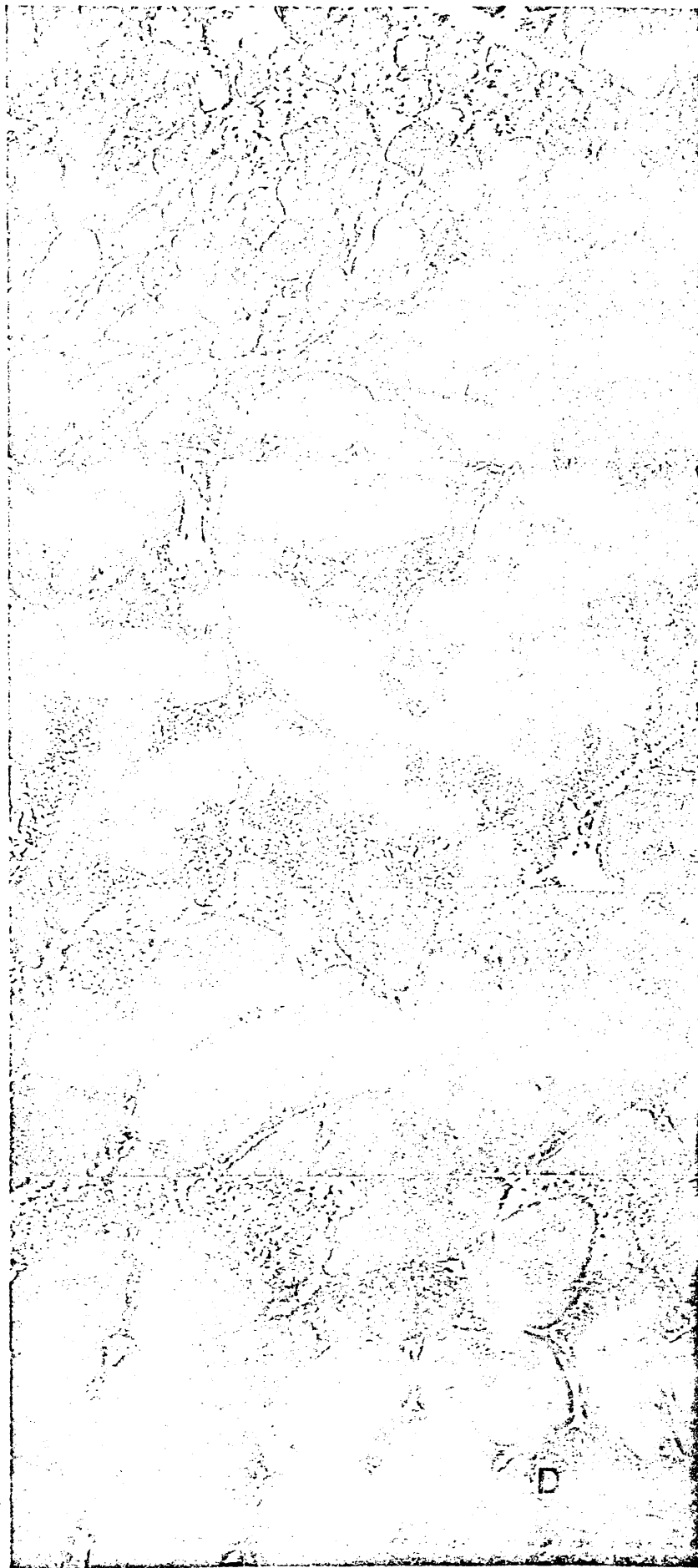


Fig.8.- Acúmulos mitocondriales en las fibras tipo I, localizados en la periferia de la fibra. A: SDH $\times 100$. B: DPNH-TR $\times 150$. C y D: - SDH $\times 200$.

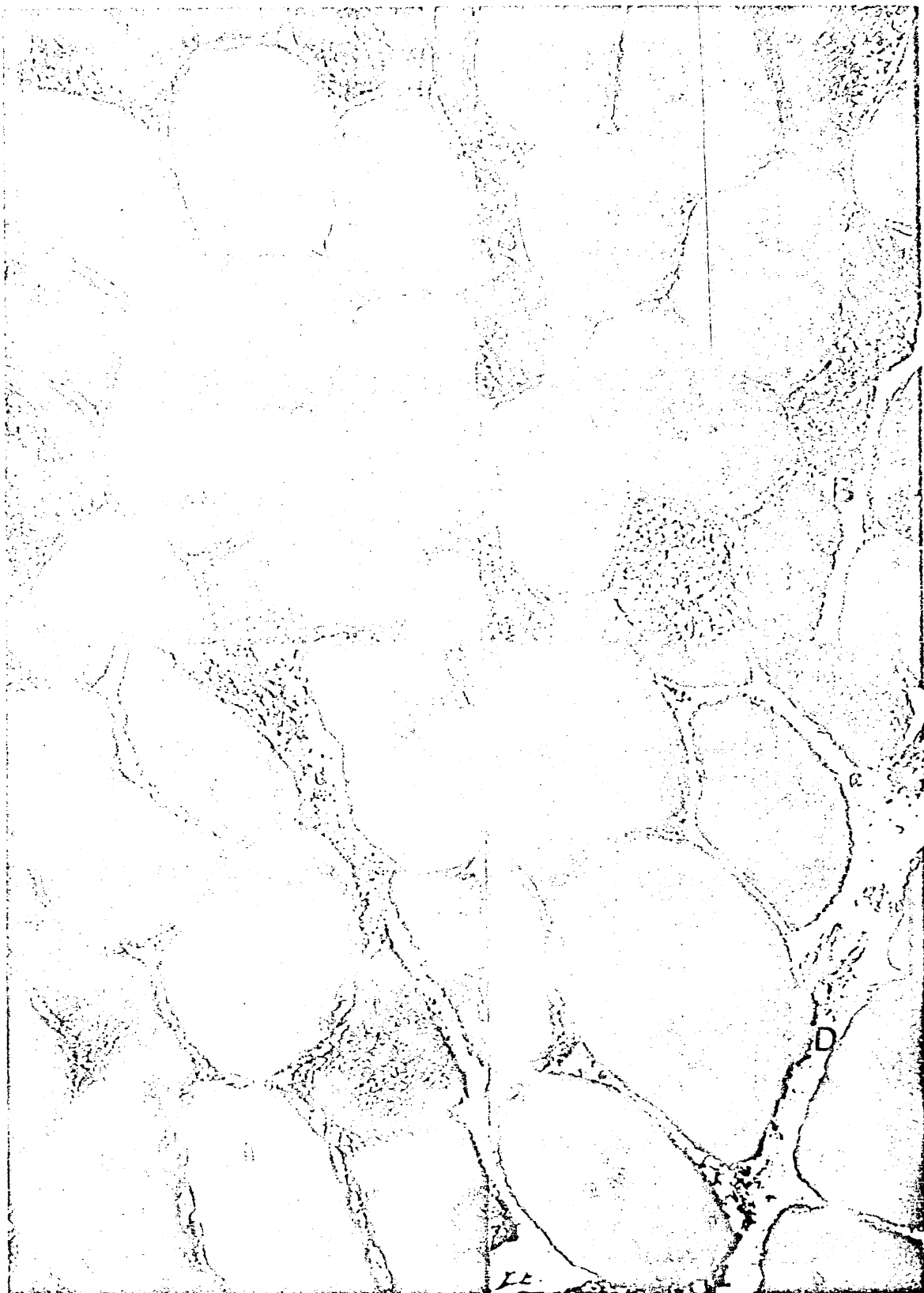


Fig.9.- Detalles de los acúmulos mitocondriales en los espacios sub--sarcolemmales de las fibras tipo I. A, B, C y D: DPNH-TR $\times 600$.

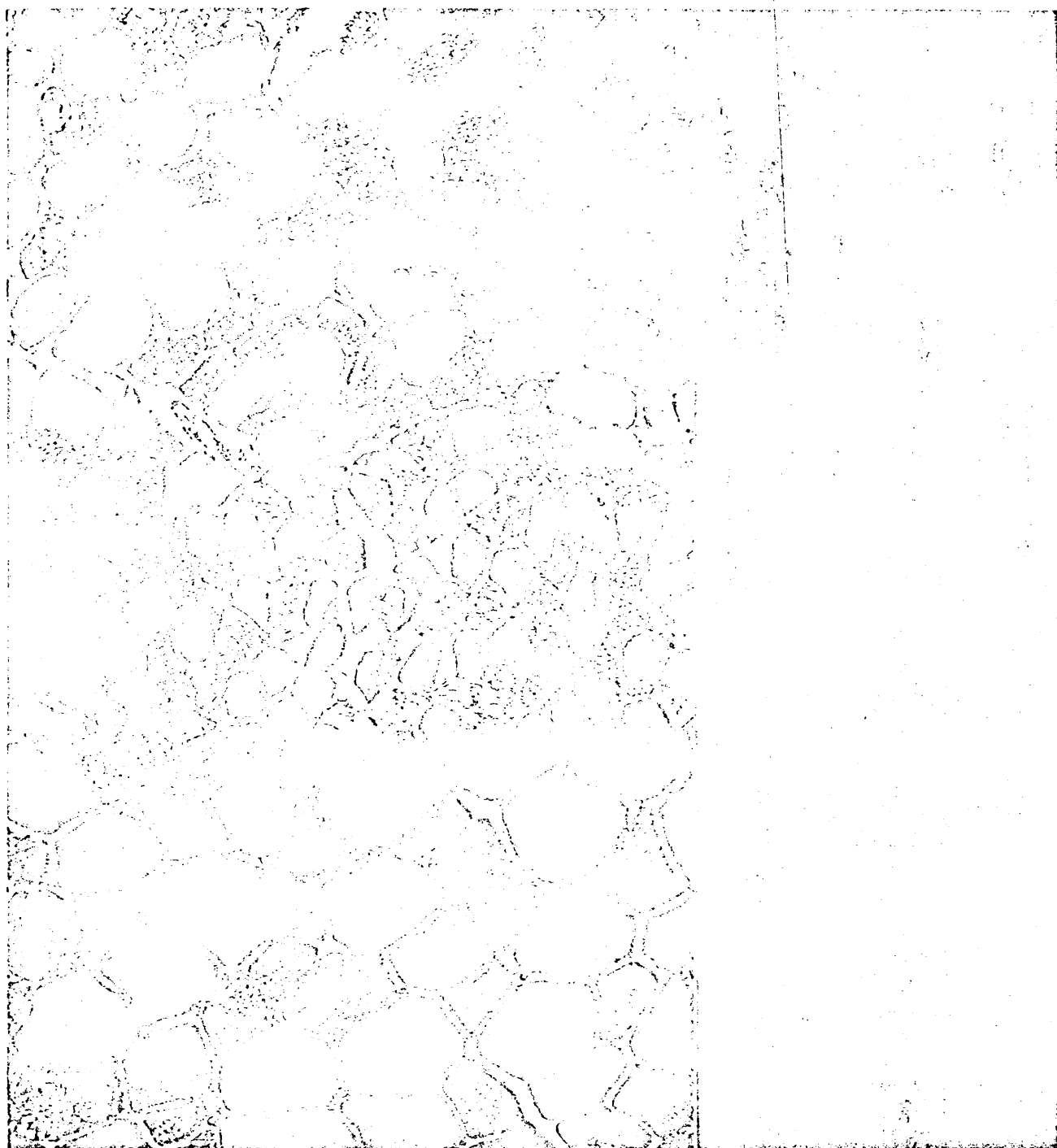


Fig.10.- Aspectos de las áreas tipo "core", situadas tanto central (C), como periféricamente (A), algunas múltiples por fibra (B). En cortes longitudinales la estriación transversal está conservada (D y E). A: DPNH-TR \times 160. B: DPNH-TR \times 100. C: DPNH-TR \times 200. D y E: PTAH \times 900.



Fig.11.- Aspectos de las zonas similares a "core", a veces múltiples por fibra en B. Algunas de estas imágenes son visibles igualmente con la ATPasa (D) simulando cores estructurados. En E se observa irregularidad en la distribución del material oxidativo en algunas fibras. A: SDH $\times 120$. B: DPNH-TR $\times 200$. - C: SDH $\times 400$. D: ATPasa $\times 200$. E: DPNH-TR $\times 200$.

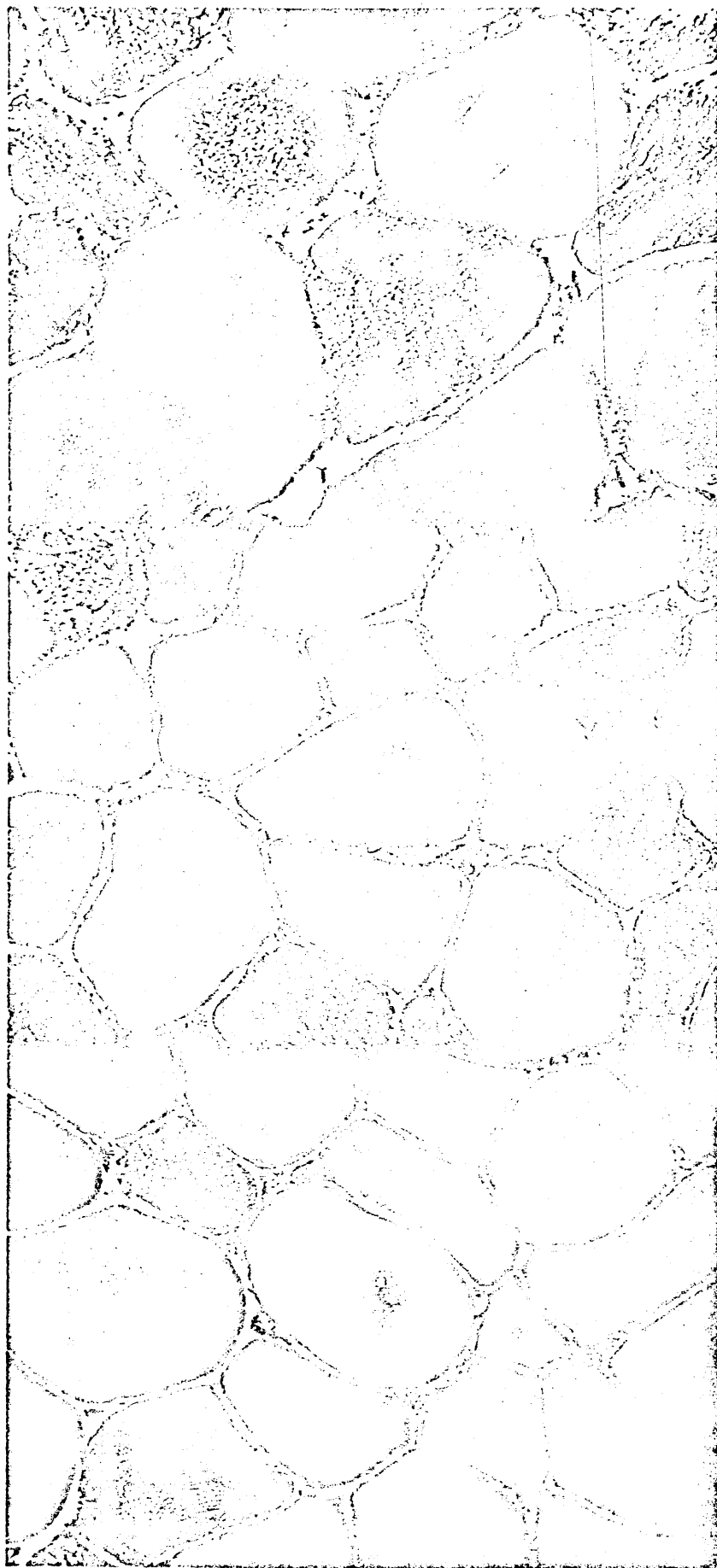


Fig.12.- Distintos aspectos que pueden presentar las imágenes similares a core. Apariencia cavitada de la zona central en B y C. En A se puede observar áreas similares a core en fibras carcomidas (en el centro). DPNH-TR $\times 600$.

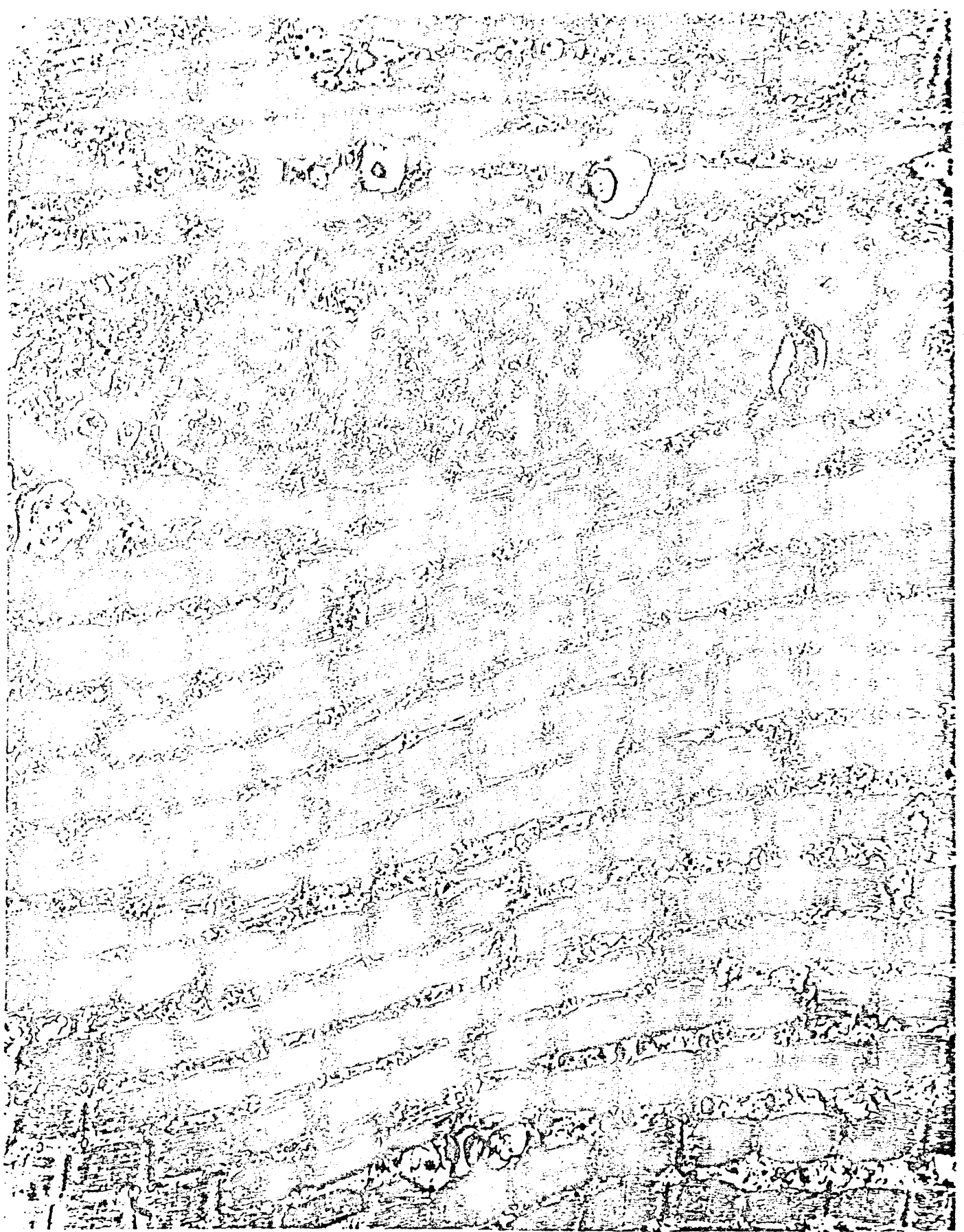


Fig.13.- Microfotografía electrónica en la que se observa una buena conservación de las miofibrillas y dilatación de los espacios intermiofibrilares con discreto acúmulo de glucógeno y presencia de cuerpos membranosos (*). En el espacio subsarcolemal, en la vecindad del núcleo se observan lisosomas complejos junto a proliferaciones de túbulos (→). X 3.900.

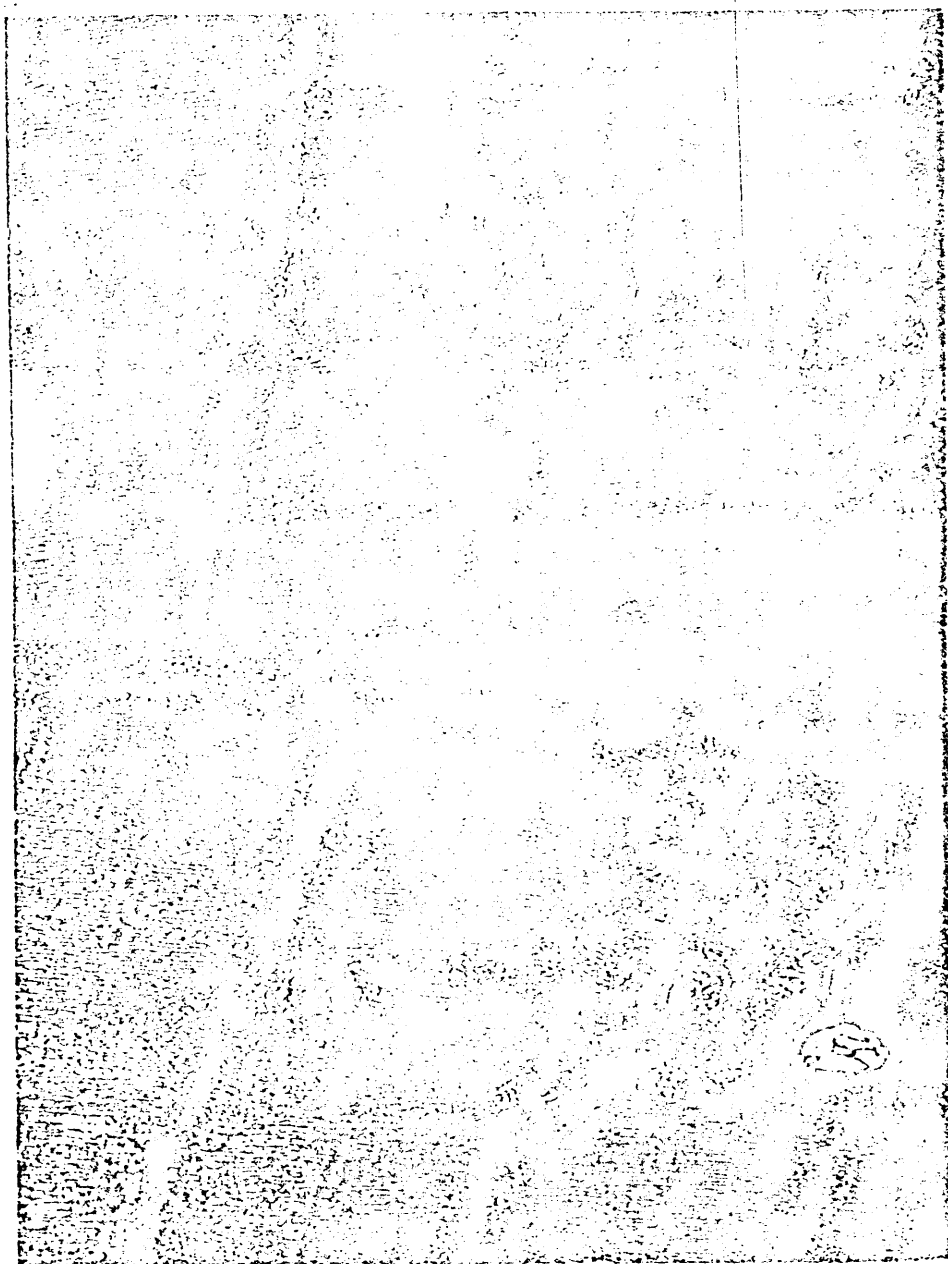
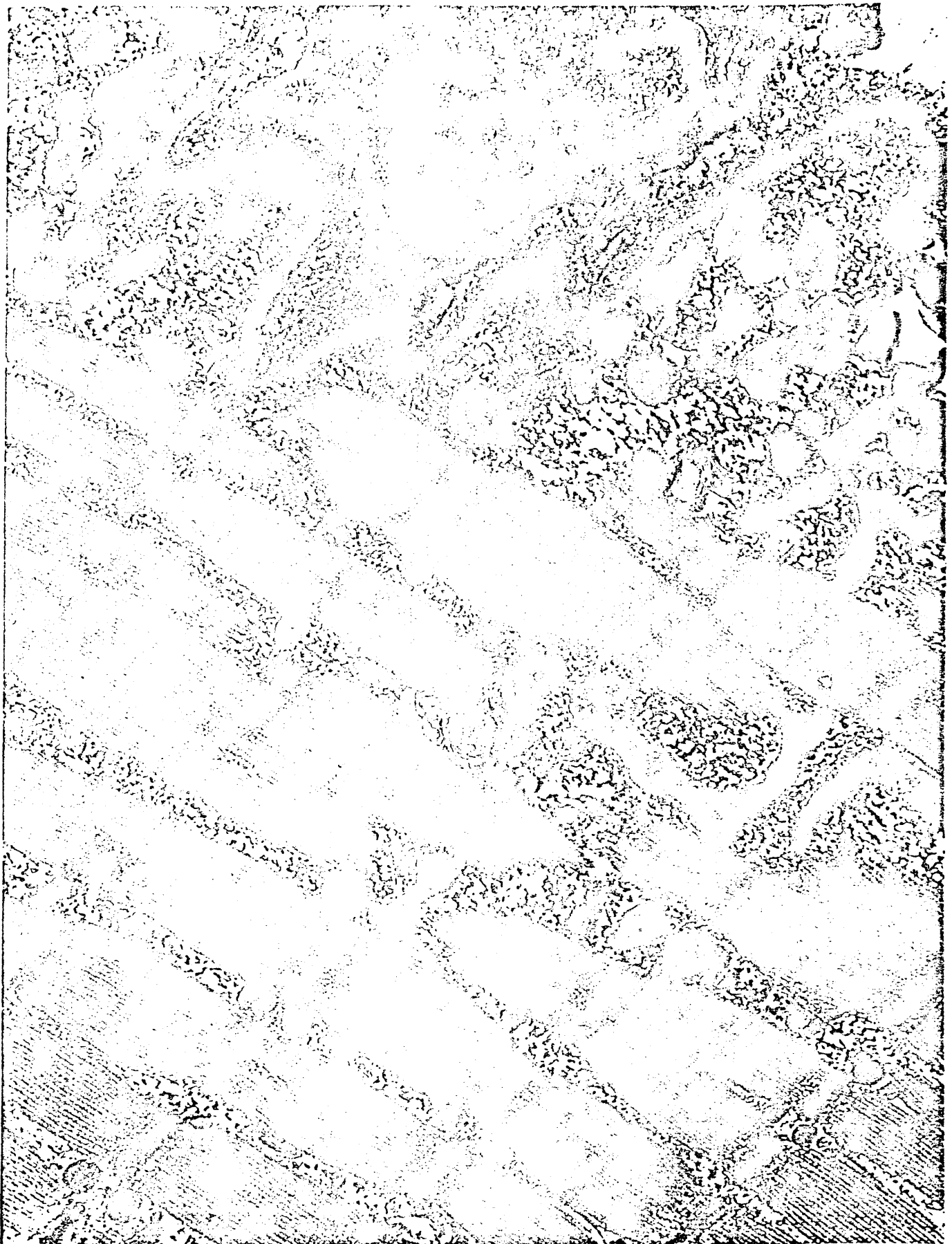


Fig.14.- Discreto acúmulo de glucógeno en los espacios intermiofibrilares en los que son muy visibles las triadas de retículo y tubos T (*). X 8.000.



Fig.15.- Detalle del aspecto anterior con espacios intermiofibrilares ocupados por mitocondrias, glucógeno y triadas muy visibles (+).
X 8.000.



• Fig.16.- En los espacios intermiofibrilares se observan mitocondrias, algunas con formas abigarradas y en relación con cuerpos membranosos (→). En el espacio subsarcolemal se observa un acúmulo de mitocondrias de aspecto normal. X 1.000.

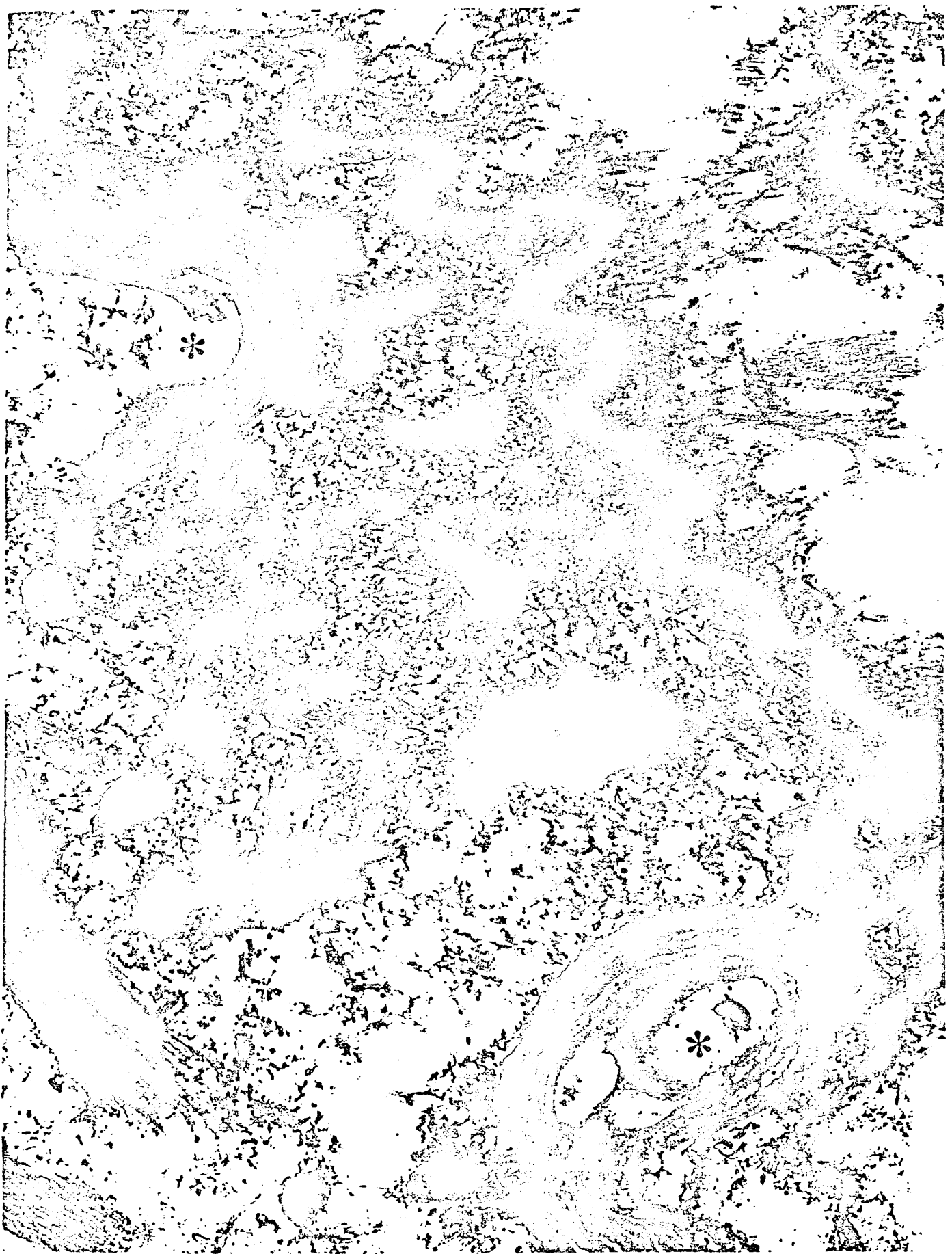


Fig.17.- Se observan proliferaciones del retículo con tubos adosados entre sí y orientados irregularmente (*). Estos cortados transversalmente ofrecen imágenes en panal de miel (→). X 16.000.

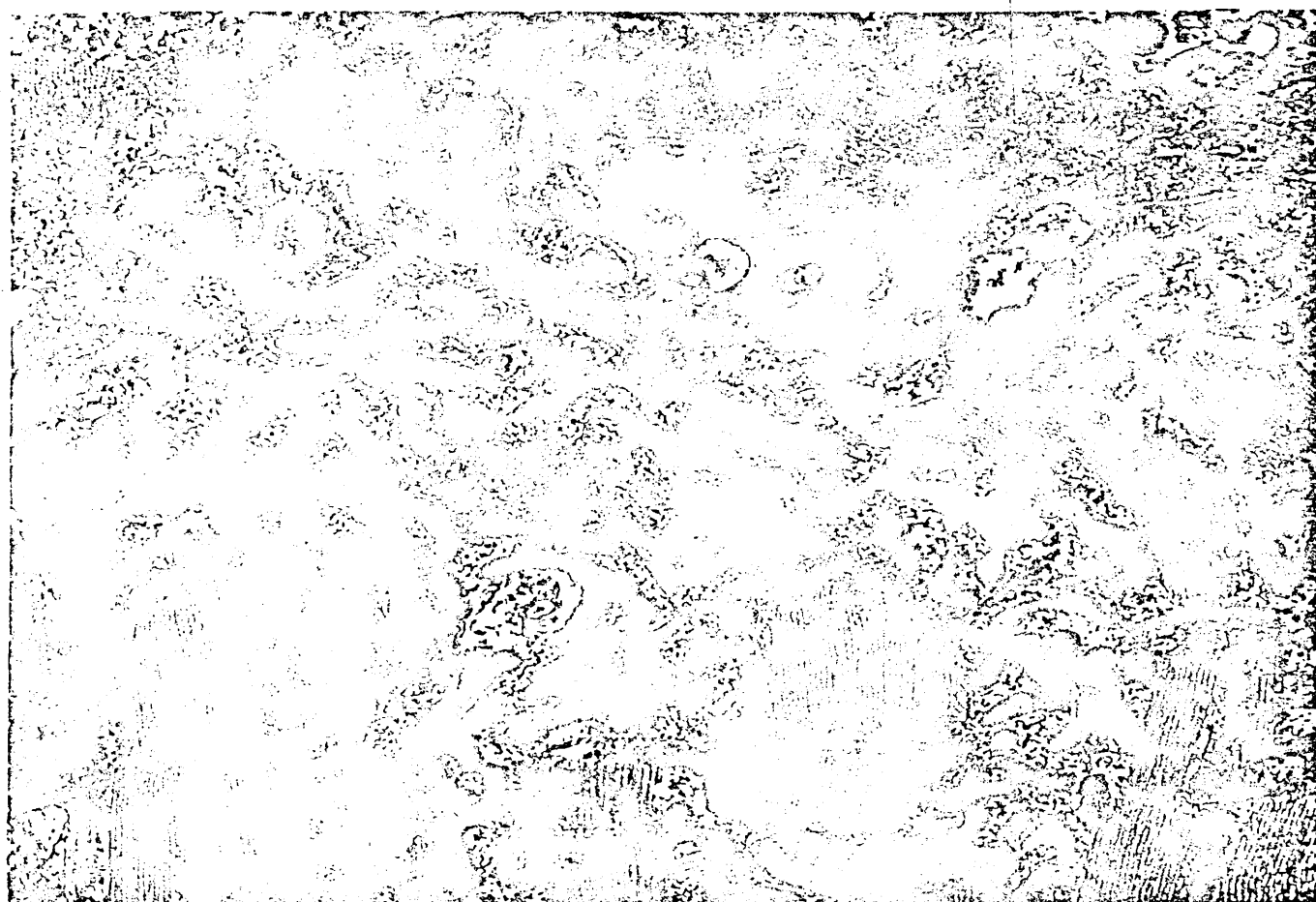


Fig.18.- La proliferación de mitocondrias y retículo puede observarse a nivel de los espacios intermiofibrilares. X 9.000.

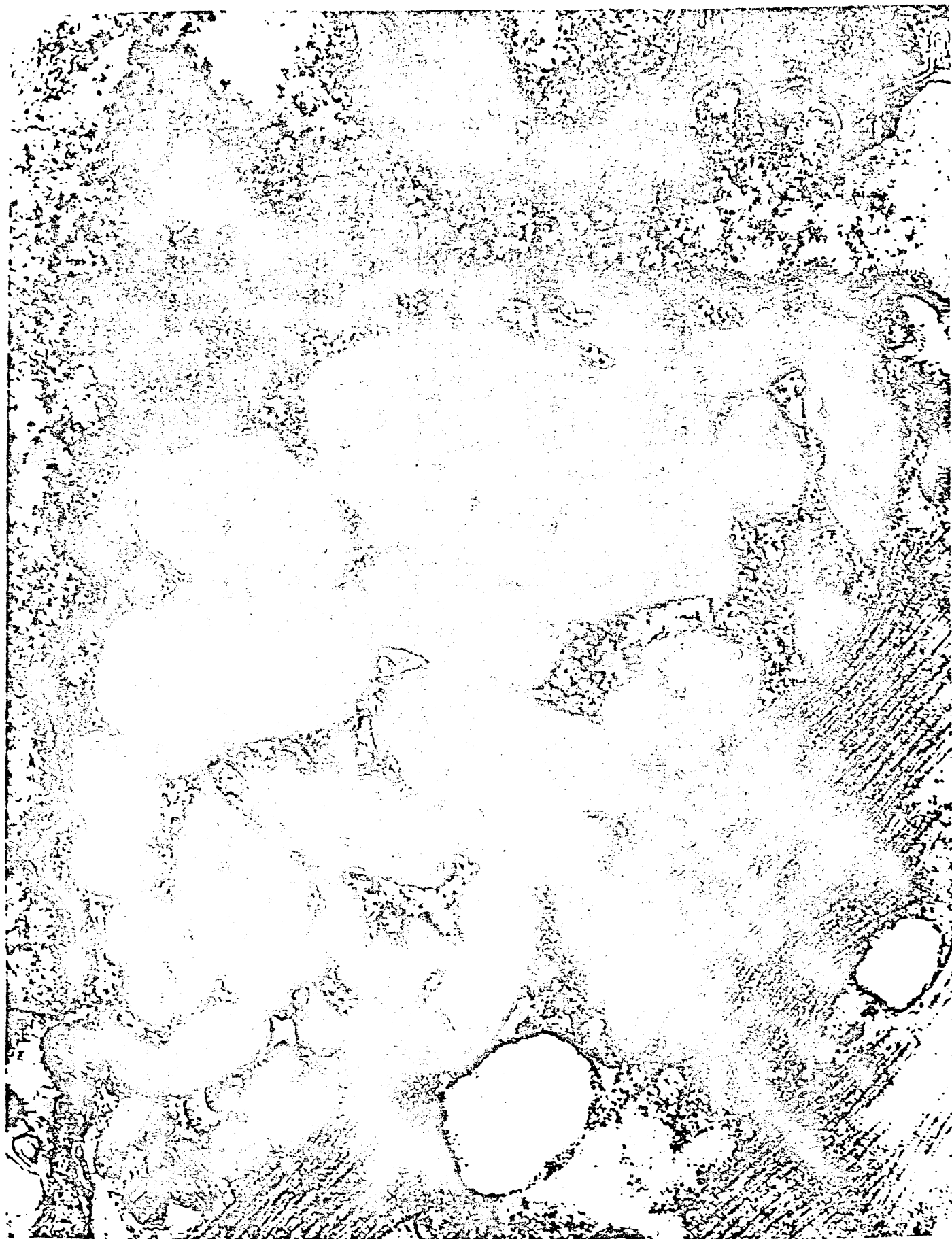


Fig.19.- Raramente hemos observado mitocondrias con estructura alterada por la presencia de inclusiones cristalinas en su seno, como - puede verse en el espacio subsarcolemal de la microfotografía. X 16.000.